

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

**Ferramentas de avaliação de Medicamentos
Potencialmente Inapropriados em idosos
institucionalizados: um estudo comparativo**

Catarina Isabel das Neves Cabrita

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação da Professora Doutora Tânia Isabel
Martins do Nascimento

2022

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

**Ferramentas de avaliação de Medicamentos
Potencialmente Inapropriados em idosos
institucionalizados: um estudo comparativo**

Catarina Isabel das Neves Cabrita

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação da Professora Doutora Tânia Isabel
Martins do Nascimento

2022

Ferramentas de avaliação de Medicamentos Potencialmente Inapropriados em idosos institucionalizados: um estudo comparativo

DECLARAÇÃO DE AUTORIA DE TRABALHO

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

(Catarina Isabel das Neves Cabrita)

DIREITOS DE CÓPIA OU COPYRIGHT

Copyright © 2022 Catarina Isabel das Neves Cabrita:

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Dedicatória

À minha bisavó.

A minha inspiração e força.
Continua a olhar por mim, agora aí em cima.

“If you can dream it, you can do it.”

Walt Disney

Agradecimentos

Sacrifício, Resiliência e Superação. As palavras que definem esta conquista. Uma conquista que se fez rodeada de pessoas especiais.

À minha família, que são o meu porto de abrigo. Ao meu **irmão**, a pessoa que me ensinou o que é ser resiliente e o que é enfrentar adversidades, a ele que é o meu exemplo de coragem, força, determinação e persistência. À minha **mãe**, à minha **avó** e à minha **bisavó**, as mulheres da minha vida, que foram âncora neste caminho conturbado, que acreditaram sempre que eu ia conseguir, que são a versão mais pura de amor e que têm em mim o maior orgulho. Ao meu **pai** e aos meus **tios**, que apoiaram sempre a minha decisão de voltar a estudar e nunca duvidaram da minha capacidade de terminar esta jornada. Obrigada por estarem sempre comigo! Ao meu **Anjo da Guarda**, que tão bem guiou esta caminhada. E ao **Anjo da Guarda** que, entretanto, se juntou. Obrigada por me guiarem, agora juntos. *“Guarda um cantinho da tua nuvem, para um dia eu lá morar.”*

À **Ana**. A companheira desta grande aventura. A minha força, âncora e fonte de ânimo e coragem. A pessoa que fez este caminho comigo, com quem ri e chorei tantas vezes e que transformou comigo todos os obstáculos em sucessos. Sem ela não teria sido possível e por isso esta vitória será sempre nossa. Que a cumplicidade e admiração sejam sempre os nossos alicerces. *“Não te esqueças de levar para voar, quem te ajudou a criar asas!”* Está feito, conseguimos!

À minha orientadora, **Professora Doutora Tânia Nascimento** por, mesmo sem saber, ter sido ao longo de todos estes anos o exemplo que quero seguir e uma fonte de inspiração. Obrigada por me ter mostrado o caminho, por ter sempre acreditado, por ter sido alento, força e motivação nos momentos mais difíceis e por ter celebrado comigo cada vitória. Conseguimos!

Aos meus amigos, a família que escolhi. À **Márcia**, que esteve presente em todos os momentos de superação, conquista e desânimo, que acreditou mais em mim do que eu própria e nunca me deixou desistir, à **Kris**, que impulsionou esta viagem e acreditou sempre que seria possível, ao **Tiago** e ao **César**, os meus grandes amigos, sempre presentes. Obrigada por compreenderem as minhas ausências: estou de volta!

Às amigas **Salette** e **Cátia** e ao grupo “Xanax”: **Oriana**, **Débora**, **Beatriz** e **Patrícia**. As amigas que este curso me deu e que me apoiaram em todos os momentos: festejaram cada vitória e me apoiaram em cada derrota. Obrigada por terem feito esta jornada comigo! Às amigas **Bruna** e **Bárbara** que este curso também trouxe até mim. Obrigada por tudo, pela amizade, sentido de companheirismo e por me acolherem tão bem.

À equipa da **Farmácia Marques Silva**, por todo o apoio e por “segurarem as pontas” nas minhas ausências. À equipa da **Farmácia Horta Figueiredo** pela motivação, apoio constante, companheirismo, reconhecimento e por me fazerem sentir em casa.

À **Universidade do Algarve**, que foi casa pela segunda vez e que me voltou a acolher dez anos depois. A todos os **professores** que ao longo destas viagens me transmitiram conhecimentos e me inspiraram a ser uma pessoa e profissional melhor.

A todas as pessoas que acreditaram em mim, que torceram pela concretização deste sonho, que ficaram felizes quando eu estava feliz e que transformaram as minhas fragilidades em força, Obrigada! *“Enquanto não alcances, não descanses.”* Está alcançado o sonho! Esta conquista é NOSSA!

Resumo

Com o aumento da idade é previsível que surjam múltiplas patologias e, por conseguinte, um aumento do consumo de medicamentos. As diversas alterações fisiológicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas inerentes à idade, associadas à polimedicação e à fragilidade dos idosos, torna-os mais suscetíveis a problemas relacionados com medicamentos. Devido à necessidade constante de cuidados de saúde, a institucionalização torna-se uma necessidade. Estes indivíduos estão diversas vezes sujeitos ao consumo de medicamentos potencialmente inapropriados, medicamentos cujo risco de um evento adverso supera o benefício clínico, havendo risco aumentado de interações e reações adversas. De modo a identificar estes medicamentos utilizam-se métodos baseados em critérios implícitos e explícitos. São diversas as listas geradas por consenso, sendo a Lista Europeia (EU(7)-PIM) e os Critérios NORGEP dois exemplos.

O objetivo principal deste trabalho foi a comparação de duas ferramentas para identificação de medicamentos potencialmente inapropriados em idosos institucionalizados.

Foram analisados os perfis terapêuticos de 58 indivíduos (25 do sexo masculino e 33 do sexo feminino) com uma média de idades de $81,95 \pm 11,80$ anos, que consumiam, em média, $6,97 \pm 3,11$ medicamentos. Cerca de 81% ($n=47$) encontravam-se polimedicados e 86,20% ($n=50$) sujeitos a potenciais interações medicamentosas. A Lista EU(7)-PIM permitiu identificar uma média de $2,31 \pm 1,76$ MPI, enquanto os Critérios NORGEP identificaram uma média de $3,07 \pm 2,16$ critérios, por indivíduo, resultado estatisticamente significativo ($W_{padronizado}=2,639$; $p=0,008$). Embora ainda não operacionalizados para Portugal, os Critérios NORGEP parecem ser passíveis de ser utilizados em pacientes idosos institucionalizados, sendo uma ferramenta sensível que poderá auxiliar os profissionais de saúde na identificação de medicamentos potencialmente inapropriados em utentes idosos institucionalizados.

Palavras-chave: Critérios NORGEP, Idosos, Institucionalização, Lista EU(7)-PIM, Medicamentos Potencialmente Inapropriados, Polimedicação.

Abstract

As age increases, so does the prevalence of multiple illnesses and, thus, an increase in medication use is more likely. There are several physiological, pharmacokinetic, and pharmacodynamic changes inherent to ageing that are associated with polymedication and frailty in elders, making them more susceptible to medication-related problems. Due to the constant need for health care, entering an assisted living facility or nursing home can be necessary. Elderly, institutionalized, individuals are often subjected to the use of potentially inappropriate medications, of which the adverse events greatly outweigh clinical benefits and are associated with an increased risk of interaction between different medicines and adverse reactions. In order to identify these medicines, methods based on implicit and explicit criteria are used. There are several generally agreed lists of criteria, with the European List (EU(7)-PIM) and the NORGE P Criteria being two examples.

The main objective of this thesis was to compare two tools for identifying potentially inappropriate medication among the elderly within nursing homes.

The therapeutic profiles of 58 individuals (25 male and 33 female) with an average age of $81,95 \pm 11,80$ years, who consumed, on average, $6,97 \pm 3,11$ medicines, were analysed. About 81% (n=47) were polymedicated and 86,20% (n=50) were subjected to potential interactions between medicines. The EU(7)-PIM List identified an average of $2,31 \pm 1,76$ MPI, while the NORGE P Criteria identified an average of $3,07 \pm 2,16$ criteria, per individual, a statistically significant result ($W_{\text{standardized}}=2,639$; $p=0,008$). Although not yet adapted to be used in Portugal, the NORGE P Criteria seem to be appropriate in elderly patients in nursing homes, constituting a sensitive tool that may assist health professionals in identifying potentially inappropriate medicines administered to the elderly in nursing homes.

Keywords: Elderly, EU(7)-PIM List, NORGE P Criteria, Nursing Homes, Polymedication, Potentially Inappropriate Medication.

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract	ix
Índice de Figuras	xv
Índice de Gráficos	xv
Índice de Quadros	xv
Índice de Tabelas	xvii
Lista de Abreviaturas	xix
1. Introdução	1
1.1. O envelhecimento e resposta social	1
1.2. O envelhecimento e o medicamento	3
1.2.1. Alterações fisiológicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas	3
1.3. Polimedicação e suas consequências	9
1.3.1. Interações	11
1.3.2. Reações Adversas a Medicamentos	14
1.3.3. Medicamentos Potencialmente Inapropriados	15
1.4. Gestão da Farmacoterapia	17
2. Objetivos	19
2.1. Objetivo Principal	19
2.2. Objetivos Específicos	19
3. Metodologia	21
3.1. Tipo de Estudo	21
3.2. Seleção da amostra, recolha e codificação de informação	21

3.3. Variáveis em Estudo	22
3.4. Análise de Dados	27
4. Resultados e Discussão	29
4.1. Caracterização Sociodemográfica e da Farmacoterapia	29
4.2. Medicamentos Potencialmente Inapropriados	44
4.2.1. Medicamentos Potencialmente Inapropriados – EU(7)-PIM List	44
4.2.2. Medicamentos Potencialmente Inapropriados – Critérios NORGEP	50
4.3. Medicamentos Potencialmente Inapropriados – Comparação das Listas	56
5. Conclusão	61
6. Limitações do Estudo e Perspetivas Futuras	63
7. Referências Bibliográficas	65

Índice de Figuras

Figura 1.1.	Índice de Envelhecimento em Portugal	1
--------------------	--------------------------------------	---

Índice de Gráficos

Gráfico 4.1.	Distribuição, por sexo, de indivíduos não polimedicados, polimedicados e polimedicados excessivos	31
Gráfico 4.2.	Distribuição, por sexo, dos medicamentos consumidos, segundo a classificação ATC	38
Gráfico 4.3.	Distribuição, por sexo, dos tipos de interações	41
Gráfico 4.4.	Distribuição, por sexo, da quantidade de MPI consumidos segundo a Lista Europeia	45
Gráfico 4.5.	Distribuição, por classe ATC, de MPI consumidos segundo a Lista Europeia	46
Gráfico 4.6.	Distribuição, por sexo, da quantidade de MPI consumidos segundo os Critérios NORGEP	51

Índice de Quadros

Quadro 1.1.	Alterações farmacodinâmicas associadas ao envelhecimento e possíveis consequências das doses	8
Quadro 1.2.	Fatores associados à polimedicação no idoso	11
Quadro 1.3.	Classificação das reações adversas e respetiva descrição	14
Quadro 3.1.	Descrição das variáveis sociodemográficas e das variáveis relacionadas com os medicamentos utilizados por cada indivíduo	22
Quadro 3.2.	Descrição das variáveis relacionadas com os MPI e as listas utilizadas para a sua identificação – critérios NORGEP e Lista Europeia	24
Quadro 3.3.	Descrição dos Critérios de MPI englobados nos Critérios NORGEP	25

Índice de Tabelas

Tabela 4.1.	Descrição das variáveis sociodemográficas e clínicas, considerando a amostra total e os sexos	29
Tabela 4.2.	Descrição dos medicamentos consumidos, segundo código ATC, considerando a amostra total e os sexos	35
Tabela 4.3.	Descrição das potenciais interações medicamentosas, considerando a amostra total e os sexos	39
Tabela 4.4.	Distribuição, de todos os indivíduos e por sexo, da quantidade de MPI consumidos segundo os Critérios NORGEP	52
Tabela 4.5.	Número total de MPI, por sexo, identificados pela Lista Europeia e pelos Critérios NORGEP	57
Tabela 4.6.	Diferenças entre o número de MPI identificados segundo os Critérios NORGEP e a Lista Europeia	57
Tabela 4.7.	Diferenças para os ATC mais prevalentes	58

Lista de Abreviaturas

AINEs	Anti-inflamatórios não esteróides
AIQ	Amplitude Interquartil
ERPI	Estruturas Residenciais para Pessoas Idosas
IBP	Inibidor da Bomba de Protões
IECA	Inibidor de Enzima de Conversão da Angiotensina
IRSN	Inibidor da Recaptação de Serotonina e Norepinefrina
ISRS	Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina
MPI	Medicamento Potencialmente Inapropriado
NORGEF	<i>The Norwegian General Practice Criteria</i>
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
Vd	Volume de distribuição

1. Introdução

1.1. O envelhecimento e resposta social

A população idosa tem vindo a aumentar progressivamente. Com o aumento da esperança média de vida à nascença, que em 2019 se encontrava nos 81,1 anos, Portugal tem um número bastante elevado de idosos, apresentando um índice de envelhecimento, em 2021, de 182,1%, o que implica que por cada 100 jovens existem 182 idosos (Figura 1.1.). A Organização das Nações Unidas estima que até 2050 o número de idosos duplique e até 2100 é estimado mais do triplo. Na União Europeia, prevê-se que exista um grande aumento da proporção de indivíduos com idade superior a 65 anos, passando de 17% em 2008 para 30% em 2060, incremento que se conjectura também em Portugal, que deve ter 30,9% de indivíduos idosos em 2060, o que reflete um aumento de 17,4% relativamente a 2008, cuja percentagem era de 13,5%. (1–4)

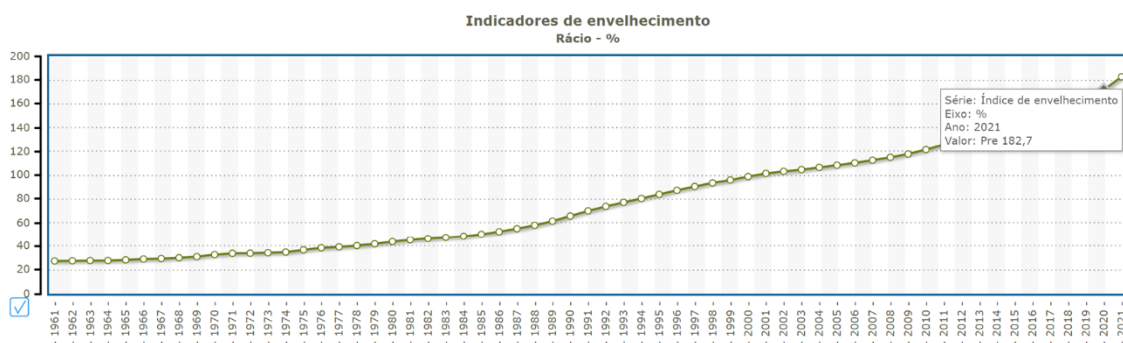


Figura 1.1. Índice de Envelhecimento em Portugal. Fonte: INE, PORDATA (3)

Sendo que o número de idosos e a esperança média de vida tendem a aumentar, é previsível que surjam patologias relacionadas com a idade e, portanto, um aumento da prevalência de patologias crónicas. O tratamento destas patologias requer muitas vezes a utilização de medicamentos, levando, portanto, a que os pacientes idosos estejam mais sujeitos a esquemas terapêuticos complexos e com muitos medicamentos. A complexidade da terapêutica aliada à perda de autonomia dos idosos conduz a uma maior vulnerabilidade. É fundamental que o envelhecimento seja saudável e com o máximo de qualidade de vida possível, o que leva a que os idosos necessitem de um número considerável de medicamentos e de um conjunto de cuidados de saúde que visam a

promoção do bem-estar físico e psicológico, e que muitas vezes não conseguem ser prestados no domicílio, surgindo assim a necessidade de institucionalização. (5–7)

Em Portugal, a resposta social para pessoas idosas passa pela criação de várias estruturas de apoio, nomeadamente, centros de dia ou de noite, serviços de apoio domiciliário, acolhimento familiar para pessoas idosas ou Estruturas Residenciais para Pessoas Idosas (ERPI). (8)

Segundo a Portaria n.º 67/2012 de 21 de março, “considera-se Estrutura Residencial para Pessoas Idosas, o estabelecimento para alojamento coletivo, de utilização temporária ou permanente, em que sejam desenvolvidas atividades de apoio social e prestados cuidados de enfermagem.” (9) “A Estrutura Residencial constitui-se como uma Resposta Social, desenvolvida em equipamento, destinada a alojamento coletivo, num contexto de “residência assistida”, para pessoas com idade correspondente à idade estabelecida para a reforma, ou outras em situação de maior risco de perda de independência e/ou de autonomia que, por opção própria, ou por inexistência de retaguarda social, sem dependências causadas por estado agravado de saúde do qual decorra a necessidade de cuidados médicos e paramédicos continuados ou intensivos, pretendem integração em estrutura residencial, podendo aceder a serviços de apoio biopsicossocial, orientados para a promoção da qualidade de vida e para a condução de um envelhecimento sadio, autónomo, ativo e plenamente integrado.” (10)

Em 2020, o distrito de Faro tinha 83 ERPI, com 3753 lugares disponíveis para acolher utentes, sendo o 3º distrito com menor número de ERPI a nível nacional e o 7º em número de lugares (11). Ainda que a taxa de cobertura de respostas para as Pessoas Idosas tenha tido uma evolução positiva nos últimos anos, o Algarve apresentava uma cobertura abaixo da média na maioria dos concelhos. (12) Com um número tão elevado de idosos, e com a tendência que se verifica para o seu aumento, é importante ter respostas sociais adequadas a esse envelhecimento.

1.2. O envelhecimento e o medicamento

1.2.1. Alterações fisiológicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas

O processo de envelhecimento abrange diversas alterações metabólicas, funcionais, anatómicas e fisiológicas e o comprometimento de alguns processos orgânicos, revelando implicações na resposta farmacológica do organismo a alguns medicamentos devido a alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. (13)

As alterações no sistema gastrointestinal relacionam-se com a redução da secreção de ácido clorídrico e perda de elasticidade do estômago, enquanto no intestino ocorre diminuição da absorção de determinadas substâncias como o cálcio, a glucose ou o ferro e no fígado ocorre diminuição do volume e fluxo sanguíneo hepático, o que interfere na quantidade de fármaco eliminada. As alterações no sistema renal dos idosos prendem-se com a diminuição da massa renal e do número de nefrônios, assim como o fluxo plasmático renal e taxa de filtração glomerular, enquanto as alterações no sistema cardiovascular estão relacionadas com a redução da elasticidade, aumento da pressão arterial sistólica e redução da taxa de relaxamento do miocárdio. Há também vulnerabilidade no sistema nervoso com diminuição da massa cinzenta e das sinapses, levando a alterações importantes das funções cognitivas. (13,14)

• Alterações Farmacocinéticas

A farmacocinética inclui os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) de fármacos. Pelo facto das várias etapas ocorrerem em diferentes órgãos, são diversas as alterações que ocorrem nos idosos, decorrentes das alterações fisiológicas inerentes ao envelhecimento. (15)

▪ Absorção

As formas farmacêuticas de administração oral são as mais consumidas pelos idosos. Algumas das alterações relacionadas com a idade são a redução do fluxo sanguíneo esplâncnico, da motilidade gastrointestinal e da secreção de ácido gástrico, superfície de absorção diminuída e aumento do pH gástrico sendo, portanto, esperado que a absorção

gastrointestinal fique diminuída. No entanto, uma vez que há uma diminuição da motilidade intestinal e esvaziamento gástrico retardado, há um aumento do tempo de contacto da substância ativa com a mucosa intestinal, o que sugere que o envelhecimento não afeta a absorção. (13,16–18)

A maior parte dos fármacos são absorvidos por difusão passiva, que parece inalterada nos idosos. No entanto, no caso dos fármacos que são absorvidos por transportadores ativos, devido à diminuição da funcionalidade dos mesmos nos idosos, há diminuição da velocidade e extensão de absorção nestes indivíduos. (17–19) Assim, existem alguns fármacos cuja absorção pode sofrer uma alteração significativa em idosos, como (13,17,20,21):

- Vitamina B12, ferro, cálcio e magnésio, que podem ter a sua absorção diminuída uma vez que esta é mediada por transportadores ativos;
- A levodopa tem a sua absorção aumentada devido à reduzida quantidade da enzima dopadecarboxilase na mucosa gástrica, pois é esta enzima que permite a sua degradação;
- Alguns fármacos que necessitam de uma absorção rápida têm um retardamento na absorção como é o caso de alguns antibióticos;
- Fármacos como os antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos, antimuscarínicos, e opióides reduzem a motilidade intestinal e atrasam a absorção intestinal de forma mais acentuada do que o próprio envelhecimento.

Neste sentido, a via de administração dos fármacos é de elevada importância. A via transdérmica permite evitar o efeito de primeira passagem, contudo pode existir atrofia da epiderme e derme com conseqüente redução da função barreira da pele e redução da perfusão sanguínea, levando também à diminuição da absorção dos fármacos por esta via de administração. No entanto, ela é privilegiada para tratamento de dor crónica e algumas doenças neurológicas porque permite concentrações plasmáticas eficazes. No que concerne a vias de administração injetáveis, também devem ser evitadas devido à massa muscular e ao fluxo sanguíneo periférico diminutos nos idosos, o que leva a uma absorção errática. (17,19)

Embora a etapa de absorção possa estar comprometida com o envelhecimento, na maioria dos casos, a relevância clínica é baixa. Contudo, deve adaptar-se a via de administração às características individuais do paciente, principalmente em casos onde a resposta terapêutica pode estar diminuída. (15)

▪ Distribuição

Depois da absorção, os fármacos são transportados no plasma ligados a proteínas plasmáticas, sendo que apenas a fração livre determina a atividade farmacológica. A albumina e a α 1-glicoproteína são as duas principais proteínas implicadas neste transporte de fármacos. Enquanto à primeira se ligam os fármacos ácidos como o ácido acetilsalicílico, a varfarina ou o diazepam, à segunda ligam-se principalmente os fármacos básicos como por exemplo o propranolol. A ligação à α 1-glicoproteína não se altera com o envelhecimento, no entanto, no caso da albumina, a capacidade de ligação ao fármaco sofre uma redução de cerca de 12% em indivíduos idosos. Nestes, que muitas vezes se encontram polimedicados, podem ocorrer efeitos tóxicos quando a fração livre de um fármaco aumenta consideravelmente se um outro fármaco o deslocar das proteínas plasmáticas. (17,22)

O volume de distribuição (Vd) define-se como a razão entre a quantidade total de fármaco e a concentração do mesmo no plasma ou sangue por quilo corporal. Assim, a hidrofília ou lipofília dos fármacos influencia a sua distribuição. Com o envelhecimento ocorrem mudanças na composição corporal que podem afetar a distribuição dos fármacos, como o aumento da gordura corporal em 20-40% e a diminuição da água corporal em 10-15%. Assim, o Vd de fármacos hidrofílicos diminui, aumentando conseqüentemente as suas concentrações plasmáticas. No caso de fármacos lipossolúveis o Vd aumenta, principalmente em idosos com maior quantidade de tecido adiposo podendo prolongar o efeito terapêutico dos fármacos e conduzir a toxicidade. Torna-se necessário, no caso dos idosos, avaliar as doses administradas de forma a obter efeito terapêutico sem conduzir a efeitos tóxicos nem reações adversas. (18,19,22)

▪ Metabolismo

O fígado é o principal órgão envolvido no metabolismo de fármacos. Este metabolismo envolve reações químicas classificadas como reações de Fase I e reações de Fase II e tem como objetivo a biotransformação do fármaco em produtos mais polares de modo a aumentar a facilidade com que são excretados do organismo. As reações de Fase I envolvem oxidações, reduções e hidrólise e permitem a conversão do fármaco num metabolito mais hidrofílico, que é mais facilmente excretado. Já as reações de Fase II permitem a excreção do fármaco por conjugação deste ou do metabolito resultante da Fase I com um substrato hidrofílico como ácido acético, ácido sulfúrico, ácido glucurónico ou aminoácidos. Embora alguns fármacos sejam metabolizados através das reações de fase I seguidas de reações de fase II, outros necessitam apenas de um tipo de reação para ser metabolizados. À medida que se envelhece, as reações de Fase I mediadas pelo citocromo (CYP) P450 estão reduzidas enquanto as de Fase II não sofrem grandes alterações. No entanto, uma vez que a maioria dos idosos são polimedicados e existem medicamentos que alteram a atividade das enzimas envolvidas nestes processos, podem ocorrer alterações. (18–20)

Com o envelhecimento, há uma diminuição do fluxo sanguíneo hepático de cerca de 20 a 50% e uma diminuição de cerca de 20 a 30% da massa hepática, o que permite associar o envelhecimento a uma diminuição do metabolismo de primeira passagem. Isto faz com que a biodisponibilidade de fármacos que estão sujeitos a um extenso metabolismo de primeira passagem, seja aumentada de forma considerável. Do mesmo modo, os pró-fármacos que necessitam de ser ativados no fígado, têm também um efeito de primeira passagem reduzido ou mais moroso, podendo, neste caso, existir uma diminuição do efeito terapêutico. Também o retículo endoplasmático está diminuído e há um aumento do espaço hepático extracelular. O metabolismo dos fármacos sofre influência da perfusão hepática, depuração intrínseca e ligação às proteínas. Estando diminuída a capacidade de metabolização, os fármacos metabolizados essencialmente no fígado podem não ser tão eficazmente eliminados, havendo um aumento das concentrações plasmáticas, o que pode conduzir a toxicidade. (13,18–20)

▪ Excreção

A excreção ocorre essencialmente pelas vias renal e biliar, sendo a via renal a de maior relevância. A filtração glomerular, a secreção tubular ativa e a difusão passiva através do epitélio tubular são os três processos fundamentais no processo de eliminação renal dos fármacos. (23)

Depois dos 40 anos, há diminuição de cerca de 1% por ano de fluxo sanguíneo renal e do número de glomérulos funcionantes. Com a idade, a função renal diminui e há diminuição da massa renal, da taxa de filtração glomerular e da depuração total no caso de medicamentos que são eliminados principalmente pelos rins, o que se traduz na diminuição da eliminação do fármaco e conseqüente aumento dos níveis séricos. Este decaimento da função renal estabelece conotação com as reações adversas a medicamentos. (17)

Para descrever a eficiência do processo de eliminação recorre-se à *clearance*, que se refere ao volume de plasma ou sangue que fica desprovido de fármaco por unidade de tempo, sendo os rins e o fígado os principais órgãos envolvidos na depuração. Outro parâmetro que deve ser considerado é a meia-vida, que se refere ao tempo necessário para que a concentração de fármaco no plasma diminua em 50%. (22)

• Alterações Farmacodinâmicas

A farmacodinâmica refere-se a processos relacionados com a interação entre o fármaco e o seu alvo, tendo como resultado uma resposta terapêutica ou tóxica. Estas alterações estão relacionadas com os recetores, a transdução de sinal ou os mecanismos homeostáticos. Fatores como o sexo, a idade, as doenças ou a etnia podem influenciar a farmacodinâmica dos fármacos. (14,19,24)

Sabe-se que, nos idosos, há resposta diminuída aos agonistas β -adrenérgicos, assim como uma maior sensibilidade por parte do miocárdio relativamente às catecolaminas. Os níveis séricos de noradrenalina também conduzem a que os β -adrenorecetores sejam coartados e do mesmo modo os níveis reduzidos de renina podem conduzir a um efeito anti hipertensor reduzido dos β -bloqueadores. (22,24)

Além do número de recetores, também é necessário ter em consideração a afinidade com o órgão alvo e a capacidade que as células têm de responder à ativação do recetor, capacidade essa que também pode estar alterada com a idade. (14,24)

Também a redução dos mecanismos homeostáticos caracteriza o envelhecimento, sendo necessário um período superior para retomar estados de equilíbrio quando alguma alteração ocorre. Por este motivo há alterações do efeito dos medicamentos nos idosos. Idosos a utilizar medicamentos para a hipertensão parecem ser mais sensíveis a hipotensão postural. Ocorre também uma diminuição da sensibilidade e da secreção de insulina, consequência da redução da tolerância à glicose nos idosos, fazendo com que pacientes a tomar sulfonilureias apresentem maior risco de hipoglicémia devido a problemas na regulação da glicose relacionados com a idade. (24)

No quadro 1.1. podem observar-se algumas alterações farmacodinâmicas decorrentes da idade, assim como o ajuste na dose que pode ser necessário fazer para otimização da resposta terapêutica. (14)

Fármaco	Efeito Farmacodinâmico	Alterações relacionadas com a idade	Recomendação de dose
Antipsicóticos	Sedação e sintomas extrapiramidais	Aumento	Diminuição
Benzodiazepinas	Sedação, oscilação postural e comprometimento de memória	Aumento	Diminuição/reavaliação da necessidade e, se necessário, usar preferencialmente durante curtos períodos. Selecionar benzodiazepinas que sejam glucuronizadas (lorazepam, lormetazepam, oxazepam e temazepam)
Agonistas Beta	Broncodilatação	Diminuição	Aumento lento baseado no efeito
Agentes beta-bloqueadores	Efeitos antihipertensivos	Risco de hipotensão	Aumento lento baseado no efeito
Antagonistas da Vitamina K	Efeitos anticoagulantes	Aumento	Diminuição baseada no efeito

Quadro 1.1. Alterações farmacodinâmicas associadas ao envelhecimento e possíveis consequências das doses. (15)

Fármaco	Efeito Farmacodinâmico	Alterações relacionadas com a idade	Recomendação de dose
Furosemida	Pico de resposta diurética	Diminuição, especialmente se função renal diminuída	Aumento baseado no efeito
Morfina	Efeito analgésico, sedação	Aumento, especialmente se função renal diminuída	Diminuição/troca
Propofol	Efeito anestésico	Aumento	Diminuição
Verapamilo	Efeitos antihipertensivos e obstipação	Aumento	Diminuição, adicionar laxante

Quadro 1.1. (cont.) Alterações farmacodinâmicas associadas ao envelhecimento e possíveis consequências das doses. (15)

1.3. Polimedicação e suas consequências

Como já foi referido, com o envelhecimento da população mundial, o aumento da esperança média de vida e a maior facilidade de acesso a cuidados de saúde, há um considerável aumento do consumo de medicamentos, em consequência do aumento da prevalência de doenças crónicas. Como a multimorbilidade é comum, é frequente o uso de vários medicamentos, ou seja, uma grande parte dos idosos encontra-se polimedicado. Embora não exista uma definição consensual, considera-se polimedicação o consumo de cinco ou mais medicamentos simultaneamente, e polimedicação excessiva o consumo de mais de dez medicamentos concomitantemente. A polimedicação abrange todos os medicamentos consumidos, sejam medicamentos sujeitos a receita médica para tratamento de patologias crónicas, medicamentos de venda livre, suplementos alimentares ou medicina alternativa e complementar. Por toda esta complexidade relativamente às definições de polimedicação, é difícil encontrar uma prevalência global. Contudo, uma revisão sistemática e meta-análise, publicada em 2022, que incluiu 106 trabalhos científicos publicados entre 1989 e 2019, estima uma prevalência de polimedicação de 37%, embora refiram que existe um alto nível de heterogeneidade neste valor estimado. (7)

Existem diversas definições de polimedicação, e enquanto umas são meramente numéricas, outras incluem o contexto clínico ou a duração do tratamento e há ainda as que diferem polimedicação apropriada de inapropriada. (5,25–28)

A polimedicação apropriada está relacionada com a prescrição apropriada, ou seja, a prescrição de vários medicamentos com garantia de benefícios para a saúde, enquanto a polimedicação inapropriada se relaciona com a prescrição inapropriada, isto é, a prescrição de múltiplos medicamentos de forma inapropriada, acarretando resultados que não são favoráveis ao paciente e podendo conduzir a mais riscos do que benefícios. Diminuir, evitar ou terminar com a polimedicação inapropriada parece ser benéfico para os indivíduos, com melhorias na qualidade da prescrição. Mas mais importante do que a contagem do número de medicamentos que cada indivíduo toma é garantir que todos os medicamentos são apropriados e necessários e que o seu benefício supera os riscos que podem acarretar, garantindo assim uma polimedicação apropriada. A polimedicação inapropriada é também um fator influenciador do uso de medicamentos potencialmente inapropriados (MPI). (25,29,30)

Se a toma de muitos medicamentos é fundamental para o tratamento das muitas patologias que acometem os idosos e está associada a um efeito benéfico na saúde dos mesmos, a polimedicação poderá ser conotada negativamente uma vez que está também relacionada com o aumento do risco de interações medicamentosas e reações adversas e, por conseguinte, problemas de saúde e efeitos nefastos para os pacientes como internamento ou até morte. (5,25–27,31)

Assim, o uso de múltiplos medicamentos na população idosa aumenta a complexidade da terapêutica e o risco de utilização de medicamentos que podem ser menos adequados. Vários estudos indicam que Portugal é um dos países onde se consomem mais medicamentos, sendo mesmo um dos países da Europa onde a polimedicação é mais prevalente, sendo expectável que seja mais prevalente em indivíduos institucionalizados do que em indivíduos que permanecem em comunidade. (5,32,33)

A polimedicação apresenta associação com fatores relacionados com o indivíduo, como a idade, o género ou os fatores socioeconómicos, com fatores relacionados com o comportamento e a condição clínica do paciente como a medicação que toma, e ainda com fatores relacionados com o médico, como a prática e as diretrizes médicas e os hábitos de prescrição. (27) O quadro 1.2. descreve alguns destes fatores associados à polimedicação.

Fator	Descrição
Idade	O número de medicamentos aumenta com a idade.
Gênero	As mulheres parecem consumir mais medicamentos do que os homens, ainda que com o aumento da idade esta diferença se dissipe.
Escolaridade	Menor grau de escolaridade parece relacionar-se com maior consumo de medicamentos, ainda que nem todas as evidências sejam coerentes.
Condição clínica	Patologias crônicas como diabetes <i>mellitus</i> , hipertensão arterial, asma, entre outras, estão diretamente relacionadas com o aumento do consumo de medicamentos. A existência de comorbidades é um fator ainda mais importante na polimedicação.
Comportamento face aos medicamentos	Os idosos tendem a administrar medicamentos sem conhecimento médico e a recorrer mais frequentemente à automedicação.
Médico	A existência de vários médicos prescritores aumenta o consumo de medicamentos.

Quadro 1.2. Fatores associados à polimedicação no idoso. (27,34)

1.3.1. Interações

Quando o efeito de um medicamento é clinicamente afetado por outro medicamento, como consequência da sua administração concomitante, ocorre uma interação medicamentosa. Como resultado desta interação pode ocorrer o aumento ou a diminuição do efeito do medicamento, o que promove o risco de reações adversas. (26)

As interações podem ser farmacocinéticas ou farmacodinâmicas. Quando um fármaco afeta a absorção, distribuição, metabolismo ou excreção de outro fármaco estamos perante uma interação farmacocinética. Nestas interações estão implicados, maioritariamente, transportadores membranares e/ou enzimas. Estas enzimas são enzimas do CYP P450, que estão envolvidas no metabolismo de fármacos, e cuja atividade pode ser inibida ou induzida conduzindo à diminuição do efeito terapêutico ou toxicidade de um fármaco metabolizado por esta via. Quanto aos transportadores, a glicoproteína P é a mais expressiva. Ela encontra-se nas membranas plasmáticas e permite o transporte de fármacos, desempenhando um papel importante nos processos de absorção e excreção. É

uma bomba de efluxo pertencente aos transportadores ABC e pode também ser inibida ou induzida de acordo com o fármaco administrado, alterando assim o perfil farmacocinético dos fármacos. (35–38)

Quando o efeito de um fármaco é alterado pela toma concomitante de outro fármaco, estamos perante uma interação farmacodinâmica, que pode ser classificada como sinérgica ou antagónica. Trata-se de uma interação sinérgica quando os efeitos dos fármacos são potenciados. Quando o efeito de um fármaco é alterado, sendo diminuído ou suprimido por outro, trata-se de uma interação antagónica. Um exemplo é a associação de trimetoprim com sulfametoxazol que tem efeito sinérgico uma vez que permitem a inibição de duas enzimas que atuam sequencialmente no processo global de síntese de ácido fólico pelas bactérias e outros microrganismos, o que aumenta a possibilidade de iludir os mecanismos de resistência já que a bactéria tem de desenvolver mecanismos de resistência para dois processos diferentes. Já uma interação antagónica ocorre, por exemplo, no caso da histamina que estimula a secreção ácida ao atuar nos recetores das células parietais da mucosa gástrica, enquanto o omeprazol, devido à inibição da bomba de prótons, bloqueia esse efeito, ou seja, as duas ações opostas que desempenham no organismo, propendem a anular-se. (23,35–38)

Uma interação medicamentosa define-se quando o efeito de um medicamento é influenciado por outro medicamento, mas também podem existir interações com suplementos alimentares, alimentos ou bebidas (interações medicamento-nutriente) e até com doenças, que ocorrem quando uma determinada doença se agrava como consequência da toma de um medicamento para o tratamento de outra patologia. São vários os exemplos comprovados de interações medicamento-doença. Um trabalho desenvolvido nos Países Baixos descreve alguns exemplos e apresenta estratégias de intervenção: na dispepsia ou úlcera péptica, em que é recomendada a prescrição de inibidores da bomba de prótons (IBP), o paciente deve ser alertado aquando da toma de anticoagulantes, corticosteróides e anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) pois há risco aumentado de sangramento e efeitos ulcerogénicos. Também no caso de gota, medicamentos como a isotretinoína, a ciclosporina e o ácido salicílico devem ser utilizados com precaução por aumentarem os níveis de ácido úrico. (27,39)

No que se refere às interações medicamento-alimentos/bebidas, também podem ocorrer interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas. As interações são consequência de uma interação entre um componente de determinado alimento/bebida e o fármaco, o que pode ser evitado com a eliminação do alimento/bebida da dieta. Um exemplo é a vitamina K, presente em vegetais de folha verde, que antagoniza o efeito da varfarina e diminui a eficácia do anticoagulante. (40,41) No caso das interações farmacocinéticas, podem ocorrer devido a um efeito específico ou inespecífico. O primeiro caso refere-se, por exemplo, à ingestão do medicamento com outras bebidas além da água, seja leite, álcool ou sumo de toranja. São muitos os medicamentos que interagem com o sumo de toranja e uma grande parte destas interações pode conduzir a eventos adversos graves. A interação ocorre por inibição dos transportadores de membrana de captação de efluxo ou do CYP3A4. A sinvastatina, por exemplo, se for ingerida com sumo de toranja, tem o pico médio de concentração sérica aumentado 12 vezes e a área sob a curva aumentada 13,4 vezes, conduzindo a maior risco de miopatia. Já no que concerne às interações farmacocinéticas inespecíficas, estão relacionadas com situações como concentrações de sais biliares aumentadas ou alteração da cinética de esvaziamento gástrico. (40,42)

Os suplementos alimentares também não são inócuos e podem causar interações. São muitas vezes utilizados para compensar carências vitamínicas e de minerais, mas a sua interação com medicamentos pode constituir um problema. Por exemplo, um suplemento de alho diminui concentrações de outros medicamentos como a digoxina, rosuvastatina ou colquicina que são transportados pela glicoproteína P, devendo a administração concomitante ser evitada. (43)

Sabe-se que quanto mais medicado estiver o indivíduo, maior a frequência de possíveis interações, que podem conduzir à diminuição ou ao aumento do efeito terapêutico desejado, e neste último caso até ao desenvolvimento de reações adversas. (26,44) Além disso, no caso dos idosos, há um maior risco de interações medicamentosas porque muitos deles frequentam diversos médicos, não indicam todos os medicamentos que consomem e adquirem-nos em farmácias diferentes, o que não permite ao profissional de farmácia ter acesso a todos os medicamentos do indivíduo e verificar possíveis interações. Estes fatores aumentam o risco de duplicação de medicação, interações e até reações adversas. (27,37,45)

1.3.2. Reações Adversas a Medicamentos

Sujeitos a polimedicação, esquemas terapêuticos complexos e alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, os idosos têm um risco aumentado de Reações Adversas a Medicamentos (RAM). Um medicamento que produz efeito terapêutico é também capaz de provocar reações adversas e efeitos indesejáveis e prejudiciais. (46)

A Organização Mundial de Saúde define RAM como “uma resposta a um medicamento que é nocivo e não intencional e ocorre em doses normalmente usadas no homem para a profilaxia, diagnóstico ou terapia de doença, ou para modificação da função fisiológica.” O risco de RAM é aumentado consoante o número de medicamentos que o indivíduo toma e é uma causa de internamentos, morbidade e morte. Um evento adverso refere-se a danos causados pelo uso de um ou mais medicamentos e engloba as RAM e os erros de medicação. (46–48)

As RAM podem ser classificadas de várias formas, nomeadamente pelo sistema ABCDEF, adaptado da classificação de Rawlins–Thompson que dividia inicialmente as reações adversas em dois grandes grupos (Tipo A e Tipo B). O quadro 1.3. apresenta a descrição do sistema de classificação ABCDEF. (48)

Classificação Reação Adversa	Descrição
A Aumentada	Previsíveis, comuns, consequência da administração de um medicamento na dose terapêutica. Associadas a baixa morbi-mortalidade.
B Bizarra	Imprevisíveis, pouco comuns, não relacionadas com a dose. Associadas a elevada morbi-mortalidade.
C Crónica	Pouco comuns, associadas a doses de medicamento cumulativas.
D Delayed	Pouco comuns, geralmente relacionadas com a dose, surgem algum tempo após a administração do medicamento.
E End of use	Pouco comuns, surgem após o final da toma do medicamento.
F Falha	Comuns, relacionadas com a dose e geralmente associadas a interações medicamentosas.

Quadro 1.3. Classificação das reações adversas e respetiva descrição. (46)

Algumas RAM podem ser previstas e evitáveis. Se houver um registo atualizado de todos os medicamentos que cada indivíduo toma e daqueles que causaram efeitos indesejáveis,

evita-se que esse medicamento lhe seja prescrito novamente. Por outro lado, as decisões sobre a prescrição também devem ser tomadas com base nas características e suscetibilidade de cada indivíduo de modo a diminuir a exposição de uma RAM. As RAM associam-se à diminuição da adesão e conseqüentemente ao comprometimento do êxito da terapêutica, bem como a efeitos indesejáveis, hospitalizações e mortalidade, o que acarreta custos com a saúde. O risco de desenvolver uma RAM com a toma de dois medicamentos em simultâneo é de 13%, mas o risco aumenta para 38% com a toma concomitante de 4 medicamentos e para 82% nos casos em que a toma é igual ou superior a 7 medicamentos. (47,49)

Notificar as RAM é um comportamento imprescindível da farmacovigilância e deve acontecer sempre que se suspeita que algum paciente teve uma reação adversa a algum medicamento que foi administrado. Além disso, é importante evitar a prescrição inadequada, incentivar a desprescrição caso se justifique e estimular as revisões de medicamentos de modo a reduzir as RAM e/ou as suas conseqüências. (47,48)

1.3.3. Medicamentos Potencialmente Inapropriados

Embora em certos casos o uso de todos os medicamentos possa ser justificado e a polimedicação seja adequada, pode também ser inadequada e estar associada a reações adversas. No caso dos idosos, este problema é agravado pelas alterações fisiológicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas a que estão sujeitos, o que deve ser tido em consideração aquando da decisão da prescrição do medicamento bem como da frequência e dose de administração. Assim, apesar dos medicamentos estarem normalmente associados aos benefícios que trazem para a saúde, há também a possibilidade de causarem outras doenças e de serem inclusive uma forte contribuição para o internamento hospitalar de idosos. (50–52)

Decorrente de interações podem existir eventos adversos, que podem ser interpretados como o sintoma de uma nova patologia e conduzir à prescrição de novos medicamentos. Este fenómeno denomina-se cascata de prescrição e é mais um fator que contribui para a polimedicação uma vez que é prescrito um novo fármaco para o tratamento de uma condição que advém de um efeito de um medicamento que o indivíduo já toma. Neste

sentido, existem estudos que sugerem que qualquer novo sintoma deve ser considerado como uma reação adversa a algum medicamento que o indivíduo toma, até existir evidência que o contrarie. O aumento do risco de interações e reações adversas, que comprometem o sucesso do tratamento, podem dever-se à utilização de MPI. (50–54)

Um MPI é um medicamento em que o benefício clínico é superado pelo risco de um evento adverso, havendo alternativas mais eficazes ou seguras para o mesmo problema. O consumo de MPI está associado a quedas e fraturas e acarreta maiores custos devido ao aumento do número de internamentos e conseqüentemente menor qualidade de vida. Uma revisão sistemática, de 2021, que incluiu 13 estudos, maioritariamente desenvolvidos na Europa (61%) e com pacientes com idade igual ou superior a 65 anos, mostrou uma prevalência de utilização de MPI de 30%. Os medicamentos relacionados com o sistema nervoso central, doenças cardiovasculares, benzodiazepinas, analgésicos e anti-inflamatórios não esteróides foram os mais utilizados como MPI pelos indivíduos. Esta revisão mostrou ainda que a utilização de MPI acarreta elevados custos tanto para os indivíduos como para a sociedade. (55)

O desenvolvimento de listas de MPI teve como objetivo facilitar a identificação dos mesmos por parte dos profissionais, de forma a reduzir o seu uso e a que a prescrição seja realizada de forma mais segura. Para tal podem ser utilizados métodos baseados em critérios implícitos, explícitos ou mistos. Os critérios implícitos envolvem uma análise clínica fundamentada em revisões da literatura e dependem da experiência e dos conhecimentos do médico, têm em consideração as preferências do paciente e são específicos para o mesmo, o que permite avaliar duplicações de terapêutica e interações. Os métodos baseados em critérios explícitos não têm em consideração as diferenças individuais de cada pessoa e envolvem listas geradas por consenso, que permitem identificar a prescrição de medicamentos inadequados, devendo estes ser evitados uma vez que os benefícios são superados pelos riscos. São vários os critérios explícitos existentes: Critérios de Beers, Lista PRISCUS, Critérios STOPP/START, Lista Europeia (designada de EU(7)-PIM List), Critérios NORGEF (*The Norwegian General Practice Criteria*), entre outros. (50,52,56–58)

Algumas das listas, mais do que incluir MPI que devem ser evitados na população geriátrica, indicam substâncias cuja dose deve ser reduzida, substâncias que devem ser evitadas quando o utente tem determinadas patologias, substâncias que devem ser utilizadas com

cuidado e podem ainda incluir a ideia da desprescrição, que passa pela identificação e subsequente retirada ou descontinuação dos medicamentos que não são necessários e não conferem segurança e eficácia ou que são considerados MPI, como forma de reduzir o elevado número de medicamentos consumidos pelos idosos, melhorando os resultados em saúde. Além disso é importante considerar o risco acrescido de interações que ocorrem entre MPI. (31,52,57,59)

Sendo o uso de MPI um problema na população geriátrica em instituições de longa permanência como hospitais, lares ou ERPI, as listas supracitadas visam orientar os profissionais nas suas decisões clínicas e de prescrição. A prescrição de medicamentos é um processo de grande importância no que concerne aos cuidados com o idoso. (60)

1.4. Gestão da Farmacoterapia

A intervenção farmacêutica é de extrema importância na gestão da farmacoterapia, principalmente em idosos com múltiplas patologias e que se encontram polimedicados, uma vez que essa intervenção parece ter impacto positivo nos resultados clínicos relacionados com os medicamentos. As interações, as reações adversas a medicamentos e a não adesão são situações em que a intervenção farmacêutica pode ser muito benéfica. (30)

Os programas de revisão de medicamentos permitem diminuir o número de medicamentos consumidos e, conseqüentemente, o número de MPI e dos problemas relacionados com a sua utilização, tal como eventos adversos e interações. Mesmo que não exista uma diminuição do número de medicamentos, o que se pretende é a confirmação da prescrição adequada, garantido que todos os medicamentos são adequados e necessários e não constituem risco para o indivíduo. Uma importante forma de intervenção é a análise das listas de critérios, cujas evidências indicam que permitem a redução do consumo de MPI e conseqüentemente a diminuição dos eventos adversos e dos internamentos. Uma análise criteriosa a cada medicamento consumido permitiria identificar quais deles têm um risco superior ao benefício e os seus potenciais riscos para os utentes de modo a evitar problemas e melhorar a qualidade de vida. (54,61)

Neste sentido, a intervenção farmacêutica deveria incluir a identificação de MPI, interações medicamentosas, estudo de esquemas posológicos e duplicação de medicamentos, bem como a identificação de possíveis efeitos adversos. A adesão à terapêutica é também de elevada importância e deveria ser tida em consideração na gestão da farmacoterapia dos indivíduos que consomem múltiplos medicamentos, assim como as potenciais omissões de prescrição. (61)

Os MPI podem ser identificados com recurso a listas de critérios e as interações podem ser identificadas com recurso a ferramentas informáticas. Tendo o registo de todos os medicamentos, é também possível identificar duplicações. O estudo do esquema posológico caracteriza-se por informar acerca do regime de doses e frequência, garantindo que o indivíduo entendeu toda a informação que lhe foi transmitida acerca da toma dos medicamentos. Esse entendimento pode auxiliar na adesão à terapêutica. A não adesão pode ser intencional ou não intencional sendo que ambas comprometem o sucesso do tratamento. Na não intencional é possível adotar estratégias que permitam diminuir a não adesão. Um exemplo poderá ser a Preparação Individualizada de Medicação, que permite a organização da medicação de cada utente num dispositivo de acordo com a prescrição médica. A medicação é organizada em compartimentos de acordo com os respetivos dias e horários e mediante supervisão de um farmacêutico. (62)

A intervenção farmacêutica na toma adequada dos medicamentos permite ter um controlo mais apertado sobre determinadas patologias como a diabetes *mellitus* ou a dislipidemia. O controlo de parâmetros bioquímicos e fisiológicos como glicémia, colesterol, triglicéridos ou pressão arterial contribuem para manter os valores nos limites definidos, o que contribui para a melhoria da qualidade de vida. (63)

Sendo as ERPI locais com muitos indivíduos polimedicados, estes programas de revisão seriam extremamente importantes e benéficos, mas estudos sugerem que esta revisão não acontece em 44% dos utentes de ERPIs. (54) Sendo o objetivo primordial a adesão à terapêutica de forma a obter resultados e efetividade do tratamento, a intervenção do farmacêutico e da equipa multidisciplinar é fundamental na gestão da farmacoterapia. Esta intervenção torna evidente a importância de o farmacêutico integrar os cuidados de saúde primários.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Principal

O objetivo principal deste trabalho foi a avaliação e comparação do uso de medicamentos potencialmente inapropriados em idosos institucionalizados através da aplicação de duas ferramentas distintas: a Lista Europeia (EU(7)-PIM List) e os critérios NORGEP.

2.2. Objetivos Específicos

Tem como objetivos específicos:

- Caracterizar os indivíduos institucionalizados segundo variáveis sociodemográficas;
- Caracterizar o perfil terapêuticos dos indivíduos institucionalizados quanto aos grupos farmacoterapêuticos utilizados;
- Analisar as potenciais interações medicamentosas existentes;
- Analisar a existência de polimedicação nos indivíduos institucionalizados;
- Caracterizar a utilização de MPI por parte dos indivíduos;
- Identificar os MPI prescritos mais frequentemente nos indivíduos em estudo;
- Avaliar a relação entre variáveis sociodemográficas e terapêuticas e a utilização de MPI;
- Analisar a adequação dos critérios NORGEP a Portugal, uma vez que não se encontram operacionalizados para o país.

3. Metodologia

3.1. Tipo de Estudo

Realizou-se um estudo descritivo transversal através da análise dos perfis terapêuticos de indivíduos institucionalizados no regime de ERPI, descrevendo a medicação utilizada, o número total de medicamentos, a polimedicação, as potenciais interações medicamentosas e os MPI utilizados, bem como realizando a comparação entre duas ferramentas desenvolvidas para a identificação de medicamentos potencialmente inapropriados.

3.2. Seleção da amostra, recolha e codificação de informação

Foram analisados os perfis de 58 indivíduos (25 do sexo masculino e 33 do sexo feminino) de uma ERPI da região do Algarve, contendo dados sociodemográficos (sexo e idade à data da recolha da informação), dados clínicos sobre diagnóstico de patologias e o perfil farmacoterapêutico, integrando a lista de medicamentos de cada indivíduo e as respetivas patologias.

Foi cedida uma base de dados com a informação devidamente anonimizada através da atribuição de um código numérico de acordo com o respetivo sexo, de modo a cumprir a Lei de Proteção de Dados. Cada utente foi identificado com um código, mantendo o anonimato e a confidencialidade dos dados, de modo a garantir que nenhum paciente era identificado e que os dados eram utilizados apenas para fins estatísticos.

Os dados foram cedidos no âmbito do desenvolvimento de um projeto de doutoramento em Investigação Clínica e Medicina Translacional “Envelhecimento, Sarcopenia e Síndrome de Fragilidade no Idoso”.

3.3. Variáveis em Estudo

Para o desenvolvimento do presente trabalho foram recolhidas as variáveis sociodemográficas (sexo e idade), assim como o perfil farmacoterapêutico dos indivíduos institucionalizados que permitiu criar diferentes variáveis relativas à terapêutica dos indivíduos.

- **Variáveis sociodemográficas e perfil terapêutico**

No quadro 3.1. encontram-se descritas as variáveis sociodemográficas idade e sexo, bem como as variáveis relacionadas com o consumo de medicamentos dos indivíduos – número de medicamentos e a respetiva classificação de polimedicação, bem como a classificação ATC de cada medicamento e as possíveis interações entre os medicamentos utilizados por cada indivíduo.

Variável	Descrição da Variável
Idade	A idade, expressa em anos completos, foi calculada de acordo com a data de nascimento constante do processo clínico do paciente, à data de recolha da informação (maio de 2022) e expressa em anos.
Sexo	Os sujeitos foram considerados como feminino ou masculino, conforme base de dados cedida pela instituição.
Número de Medicamentos	Foi calculado o número total de medicamentos de cada paciente, tendo em consideração os medicamentos presentes no perfil farmacoterapêutico cedido pela instituição.
Polimedicação	Tendo em consideração o número total de medicamentos de cada paciente, considerou-se como polimedicação o consumo de um número igual ou superior a 5 medicamentos e como polimedicação excessiva o consumo de um número igual ou superior a 10 medicamentos. Indivíduos a tomar menos de 5 medicamentos foram considerados não polimedicados. (25)
Classificação ATC	Todos os medicamentos foram classificados através do <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i> (Sistema ATC), em que os fármacos são classificados em cinco níveis diferentes, de acordo com o órgão ou sistema de órgãos em que atuam e segundo as suas propriedades farmacológicas, químicas e terapêuticas. No presente trabalho, os fármacos foram classificados de acordo com o 3º nível: grupo anatómico e subgrupo farmacológico. (64)

Quadro 3.1. Descrição das variáveis sociodemográficas e das variáveis relacionadas com os medicamentos utilizados por cada indivíduo.

Variável	Descrição da Variável
Interações	<p>As interações medicamentosas foram avaliadas através de uma ferramenta informática (<i>Lexicomp® Drug Interactions</i>), que classifica as interações em A, B, C, D e X (65):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Classificação de risco A</u> - nenhum dado de interação: indica que não há interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas; ▪ <u>Classificação de risco B</u> - nenhuma ação necessária: os dados demonstram que pode haver interação, mas há pouca ou nenhuma evidência de preocupação resultante do uso simultâneo; ▪ <u>Classificação de risco C</u> – monitorizar terapia: os dados demonstram que pode haver interação significativa, mas os benefícios geralmente superam os riscos pelo que deverá ser implementado um plano de monitorização de modo a identificar potenciais efeitos negativos. Na menor parte dos pacientes pode ser necessário proceder a ajuste de dose de um ou dos dois fármacos; ▪ <u>Classificação de risco D</u> – considerar modificação da terapia: há evidência de que os dois medicamentos podem interagir entre si de forma clinicamente significativa, devendo ser avaliado se os benefícios superam os riscos, sendo necessário monitorizar, alterar dosagens ou escolher alternativas; ▪ <u>Classificação de risco X</u> – evitar combinação: os dados demonstram que os medicamentos podem interagir entre si de forma clinicamente significativa, sendo que os riscos superam os benefícios, considerando os medicamentos contraindicados. <p>Uma vez que o <i>Lexicomp® Drug Interactions</i> não integrava todas as substâncias pertencentes aos perfis em análise, foram realizadas algumas substituições de forma a identificar todas as interações: a ciamemazina (N05AA06) foi substituída pelo levomepromazina (N05AA02), a melperona (N05AD03) pelo haloperidol (N02AD01), o mexazolam (B05BA) pelo bromazepam (N05BA08), a eritropoetina (B03XA01) pela darbepoetina alfa (B03XA02) e o tiocolquicosido (M03BX05) pelo baclofeno (M03BX01). Para cada indivíduo foram analisadas as potenciais interações e atribuída a respetiva classificação de risco de interação. Posteriormente foi calculado o número total de potenciais interações medicamentosas através da soma do número de interações para cada classificação.</p>

Quadro 3.1. (cont.) Descrição das variáveis sociodemográficas e das variáveis relacionadas com os medicamentos utilizados por cada indivíduo.

- **Medicamentos Potencialmente Inapropriados**

Quanto às variáveis relacionadas com os MPI utilizados pelos indivíduos institucionalizados, foram utilizadas duas ferramentas distintas para os identificar (critérios NORGEP e a Lista

Europeia - EU(7)-PIM List). As variáveis relacionadas com os medicamentos potencialmente inapropriados encontram-se descritas no quadro 3.2..

Variável	Descrição da Variável
MPI - NORGEP	Analisando o perfil farmacoterapêutico dos indivíduos, foi considerado para cada fármaco ou combinação de fármacos o critério NORGEP correspondente. Cada critério da lista foi considerado como uma variável dicotômica (sim/não) mediante a correspondência do perfil aos critérios. (66)
MPI - Lista Europeia	Analisando o perfil farmacoterapêutico dos indivíduos, foram considerados medicamentos potencialmente inapropriados aqueles constantes da lista europeia adaptada à realidade portuguesa. (58) Cada medicamento potencialmente inapropriado identificado foi posteriormente classificado segundo o código ATC. Sempre que aplicável, realizou-se o somatório do mesmo código ATC para os indivíduos, permitindo caracterizar o número de medicamentos potencialmente inapropriados por código ATC. (64)
Número de Medicamentos Potencialmente Inapropriados - NORGEP	Foi considerado o somatório de todos os critérios relativos aos medicamentos potencialmente inapropriados identificados no perfil de cada indivíduo segundo os critérios da Lista NORGEP.
Número de Medicamentos Potencialmente Inapropriados – Lista Europeia	Foi considerado o somatório de todos os medicamentos potencialmente inapropriados identificados no perfil de cada indivíduo segundo os critérios da Lista Europeia.

Legenda: MPI-Lista Europeia - medicamentos potencialmente inapropriados pela lista europeia (EU(7)-PIM); MPI-NORGEP – medicamentos potencialmente inapropriados pelos critérios NORGEP.

Quadro 3.2. Descrição das variáveis relacionadas com os MPI e as listas utilizadas para a sua identificação – Critérios NORGEP e Lista Europeia.

A lista NORGEP foi desenvolvida na Noruega, em 2008, e engloba 34 critérios explícitos para o uso de MPI em lares de idosos, definidos por consenso pela técnica Delphi. A lista divide os 34 critérios em “substância única”, cujo uso regular deve ser evitado sempre que possível, “combinações” que também devem ser evitadas sempre que possível e critérios de “desprescrição” que englobam substâncias que, apesar de por si só não serem inadequadas, o uso continuado deve ser avaliado frequentemente por necessitarem de especial atenção (Quadro 3.3.). (66)

Critérios	Descrição
Substâncias Únicas	
1	Analgésico combinado com codeína e paracetamol
2	Antidepressivos tricíclicos para depressão
3	Anti-inflamatórios não esteróides
4	Anti-histamínicos de primeira geração
5	Diazepam
6	Oxazepam em dosagem superior a 30 mg/dia
7	Zopiclone em dosagem superior a 5 mg/dia
8	Nitrazepam
9	Flunitrazepam
10	Clometiazol
11	Uso regular de hipnóticos
Combinações	
12	Varfarina + AINE
13	Varfarina + inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS)/inibidores da recaptção de serotonina e norepinefrina (IRSN)
14	Varfarina + ciprofloxacina/ofloxacina/eritromicina/claritromicina
15	AINE/coxib + inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA)/antagonistas do recetor da angiotensina II
16	AINE/coxib + diuréticos
17	AINE/coxib + glucocorticóides
18	AINE/coxib + ISRS/IRSN
19	IECA/antagonistas do recetor da angiotensina II + diuréticos poupadores de potássio ou potássio
20	Agentes beta-bloqueadores + antagonistas cardiosseletivos de cálcio
21	Eritromicina/claritromicina + Estatinas
22	Bisfosfonatos + IBP
23	Uso concomitante de três ou mais psicotrópicos
24	Tramadol + ISRS
25	Metoprolol + paroxetina/fluoxetina/bupropiona
26	Metformina + IECA/antagonistas do recetor da angiotensina II + diuréticos
Desprescrição	
27	Antipsicóticos
28	Antidepressivos
29	Espasmolíticos urológicos
30	Inibidores da anticolinesterase
31	Medicamentos que reduzem a pressão arterial
32	Bisfosfonatos
33	Estatinas
34	Uso geral de medicação preventiva

Quadro 3.3. Descrição dos Critérios de MPI englobados nos Critérios NORGEP. (66)

Através da análise dos perfis dos indivíduos institucionalizados, foram identificados os fármacos presentes na lista de critérios NORGEP e calculado o total de MPI de cada indivíduo segundo estes critérios. Uma vez que critérios NORGEP ainda não se encontram adaptados à realidade portuguesa, alguns dos medicamentos considerados nos critérios de “substância única” não são comercializados em Portugal. É o caso do zopiclone (critério 7), nitrazepam (critério 8), flunitrazepam (critério 9) e clometiazol (critério 10), pelo que estes critérios não foram considerados para o presente trabalho.

A Lista Europeia (EU(7)-PIM) foi desenvolvida em 2015 por especialistas de sete países europeus (Alemanha, Espanha, Estónia, Finlândia, França, Holanda e Suécia) e permite a identificação de MPI em idosos nesses países. O método Delphi foi o adotado para a elaboração dos critérios. Estes critérios estão organizados de acordo com o grupo farmacológico e é indicada a justificação para a inclusão de cada substância nessa lista, alternativas farmacológicas e não farmacológicas e indicações para ajustar a dose ou utilização das substâncias em situações especiais. As substâncias cuja duração da terapêutica é indispensável para as considerar, ou não, como MPI, foram consideradas efetivamente como MPI mesmo em caso de limitação dessa informação, pois uma vez que se trata de medicação crónica, foi assumido que a toma é efetuada durante longos períodos. A lista encontra-se adaptada à realidade de Portugal desde 2021 e divide os medicamentos em duas categorias: a categoria A que indica os MPI que devem ser evitados em qualquer circunstância na população idosa, e a categoria B que indica que as substâncias ativas só são MPI em determinadas circunstâncias clínicas ou comorbilidades. (58)

Em Portugal estão disponíveis 173 substâncias ativas das 275 da lista europeia. A lista adaptada inclui ainda cinco substâncias ativas como possíveis MPI para adicionar à lista, que são: prulifloxacina, etodolac, nimesulida, cloxazolam e piritinol, estando todas estas substâncias comercializadas em Portugal. (58)

Através da análise dos perfis dos indivíduos institucionalizados, foram identificadas as substâncias presentes na Lista Europeia e o total de MPI de cada indivíduo segundo estes critérios.

3.4. Análise de Dados

Os dados recolhidos foram analisados através de estatística descritiva utilizando frequências relativas e absolutas, média, mediana, desvio padrão e amplitude interquartil, sempre que apropriado. Foi utilizado o teste de *Kolmogorov-Smirnov* para avaliar a normalidade das variáveis contínuas. Dado que todas as variáveis em estudo não seguiam uma distribuição normal, foram utilizados testes estatísticos não paramétricos: teste de *Kruskal-Wallis*, qui-quadrado e *Mann-Whitney* para comparação entre grupos; teste de correlação de *Spearman* e teste de *Wilcoxon* para análise de relação entre variáveis. Sempre que os resultados do teste qui-quadrado não foram considerados válidos devido à baixa contagem de valores esperados, foi utilizado o teste exato de Fisher como alternativa, sempre que possível. Para os valores de correlação de *Spearman*, foram consideradas correlações fracas para valores abaixo de 0,1, moderadas entre 0,1 e 0,2 e fortes acima de 0,3, valores descritos por Christopher R. Brydges, para estudos em gerontologia. (67)

O tratamento estatístico dos dados foi efetuado utilizando o programa estatístico *Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v28*. O nível de significância estatística foi estabelecido em $p < 0,05$.

4. Resultados e Discussão

4.1. Caracterização Sociodemográfica e da Farmacoterapia

A amostra era constituída por 58 indivíduos com uma média de idades de $81,95 \pm 11,80$ anos. Destes, 43,10% (n=25) eram homens com uma média de idades de $78,32 \pm 12,30$ anos e 56,90% (n=33) eram mulheres com uma média de idades de $84,70 \pm 10,79$ anos (tabela 4.1.). As médias de idades registadas no trabalho vão de encontro aos valores da esperança média de vida em Portugal. Segundo a Pordata, a esperança média de vida ao nascer, em Portugal, no ano de 2020, era de 80,7 anos. No caso dos homens a esperança média de vida é ligeiramente menor (77,7 anos) que nas mulheres (83,4 anos). (68)

Tabela 4.1. Descrição das variáveis sociodemográficas e clínicas, considerando a amostra total e os sexos.

	Total n=58	Masculino n=25	Feminino n=33
Sexo (%)		43,10	56,90
Idade (anos)			
Média \pm Desvio padrão	81,95 \pm 11,80	78,32 \pm 12,30	84,70 \pm 10,79
Mediana (AIQ)	84,50 (20,25)	78,00 (20,00)	89,00 (16,50)
Mínimo; Máximo	60; 100	60; 100	61; 99
Número de medicamentos			
Média \pm Desvio padrão	6,97 \pm 3,11	6,96 \pm 2,65	6,97 \pm 3,45
Mediana (AIQ)	6,50 (4,25)	7,00 (2,00)	6,00 (4,00)
AIQ	4,25	2,00	4,00
Mínimo; Máximo	1; 15	2; 13	1; 15
Polimedicação (%)			
Não polimedicado (<5 medicamentos)	19,00	6,90	12,10
Polimedicado (entre 5 e 9 medicamentos)	56,90	27,60	29,30
Polimedicado excessivo (10 ou mais medicamentos)	24,10	8,60	15,50

- **Polimedicação**

O número médio de medicamentos por indivíduo era de $6,97 \pm 3,11$ medicamentos. O número médio no caso dos homens (n=25) era $6,96 \pm 2,65$ medicamentos e no caso das mulheres (n=33) $6,97 \pm 3,45$ medicamentos. Segundo o teste de *Mann-Whitney* não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($U_{padronizado} = -0,237$;

$p=0,812$) (tabela 4.1.). A polimedicação parece ser mais frequente em idosos que frequentam instituições. Alguns estudos europeus indicaram que em geral, os idosos residentes em ERPI são mais propensos ao consumo de mais medicamentos do que os idosos não institucionalizados, sendo o consumo médio de 7 a 8 medicamentos por utente. (69–71) Em Portugal, um estudo realizado em 2015, incluiu 31 utentes de ERPI, com uma média de idades de $81,65 \pm 6,86$ anos, e reportou uma mediana de consumo de medicamentos por idoso de 10 medicamentos. Contudo, este estudo incluiu apenas utentes que administrassem 5 ou mais medicamentos o que pode influenciar o valor mediano do número de medicamentos. (5) Outro trabalho reporta uma média de consumo de medicamentos ligeiramente maior ($11,3 \pm 3,7$ medicamentos por utente). Este incluiu 33 utentes de ERPI e não limitou o número de medicamentos administrados aos utentes. (54) Embora os valores registados sejam mais elevados do que aqueles que foram encontrados no presente trabalho, um trabalho mais recente (2022), também realizado em Portugal, incluiu 193 residentes de ERPI, com uma média de idades de $82,4 \pm 6,2$ anos, maioritariamente mulheres (72,5%), e reportou que o consumo médio de medicamentos por utente era de $7,6 \pm 3,3$ medicamentos, valor próximo do registado no presente trabalho. (72)

No que diz respeito à relação entre a idade dos indivíduos e o número de medicamentos que consomem, segundo o coeficiente de correlação de *Spearman*, estamos perante uma correlação positiva fraca, o que significa que à medida que a idade aumenta, o número de medicamentos consumidos também aumenta, não existindo, contudo, associação estatisticamente significativa ($R_{sp}=0,044$; $p=0,743$), tal como noutros estudos, em que os resultados são semelhantes. (73,74) Resultados publicados em alguns trabalhos indicaram que a maioria da população polimedicada era do sexo feminino, mas que a partir dos 80 anos os homens estavam mais propensos à toma de mais medicamentos, e que embora as mulheres parecessem consumir mais medicamentos, essa diferença desvanecia com o aumento da idade. (27,32)

Considerando a amostra total (n=58), 19,00% (n=11) dos indivíduos não estavam polimedicados, ou seja, consumiam menos de 5 medicamentos diariamente, 56,90% (n=33) consumiam entre 5 e 9 medicamentos por dia e, portanto, considera-se que se encontravam polimedicados e os restantes 24,10% (n=14) consumiam 10 ou mais medicamentos sendo considerados polimedicados excessivos, o que implica que 81,00% (n=47) consomem pelo menos 5 medicamentos diariamente (Tabela 4.1.). Dos indivíduos não polimedicados, 6,90% (n=4) eram homens e 12,10% (n=7) eram mulheres, enquanto dos polimedicados 27,60% (n=16) eram homens e 29,30% (n=17) eram mulheres. Quanto aos polimedicados excessivos, 8,60% (n=5) eram homens e 15,50% (n=9) eram mulheres, como representado no gráfico 4.1.. Segundo o teste de qui-quadrado, não existem diferenças estatisticamente significativas ($p=0,636$) entre os sexos e a polimedicação.

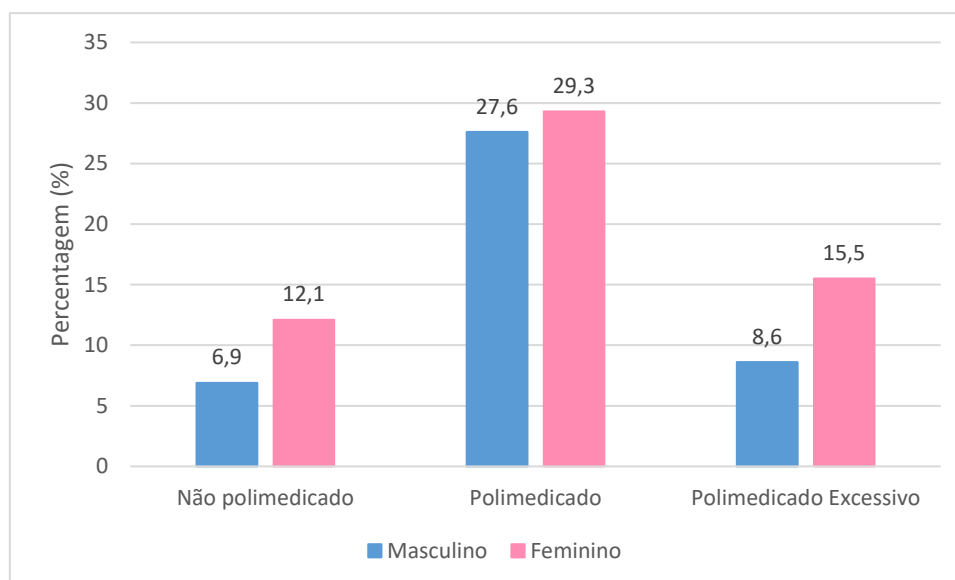


Gráfico 4.1. Distribuição, por sexo, de indivíduos não polimedicados, polimedicados e polimedicados excessivos.

O estudo *SHELTER – Services and Health for Elderly in Long TERM care* -, realizado em alguns países da Europa, mas não incluindo Portugal, envolveu idosos institucionalizados com uma média de idades de $83,50 \pm 9,30$ anos e apresentou resultados concordantes, ainda que tenha considerado uma amostra mais significativa (n=4156). Neste estudo, a polimedicação e a polimedicação excessiva foram bastante prevalentes, sendo observadas em 49,70% (n=2000) e 24,30% (n=979) da amostra, respetivamente. Quando comparado com estudos realizados em idosos não institucionalizados, este estudo mostrou que há maior consumo

de medicamentos em idosos residentes em instituições. A polimedicação excessiva variou muito entre os países considerados no estudo, apresentando a Finlândia a maior prevalência (56,70%) e a Itália a menor (8,80%). (75) Os resultados globais a nível de polimedicação são em tudo muito semelhantes ao encontrados no presente trabalho.

O estudo *SHARE – Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe* -, embora realizado em idosos não institucionalizados, incluiu 17 países europeus (incluindo Portugal) e Israel, indicou que os 29342 participantes apresentaram uma média de idades de $74,60 \pm 6,90$ anos e uma correlação entre o aumento da idade e a polimedicação. No estudo, 32,20% da população estava polimedicada (26,70% para pessoas com idades entre 65 e 74 anos, 37,50% para idades entre 75 e 84 anos e 43,10% para indivíduos com mais de 85 anos, o que sugeriu que a polimedicação aumentou com a idade), apresentando Portugal uma percentagem superior à média dos países participantes no estudo (36,90%). Estes valores, que apresentaram pouca concordância com a amostra considerada, podem ser justificados pelo facto de o estudo ter apenas considerado indivíduos no domicílio, não englobando idosos institucionalizados, e pela heterogeneidade das populações dos diferentes países, o que pode justificar a considerável discrepância de valores. Foi ainda relatado que parece haver associação entre o aumento da idade e o aumento do consumo de medicamentos e que a polimedicação é mais prevalente nos indivíduos do sexo feminino, mas estando os homens mais propensos à polimedicação a partir dos 80 anos. (27,32)

Os estudos realizados em Portugal sobre polimedicação são escassos e grande parte são realizados em pacientes não institucionalizados. Dados de um outro trabalho, designado *Nutrition UP 65*, com uma amostra de 1500 indivíduos residentes em habitação comunitária e casas de repouso, com idade igual ou superior a 65 anos registou que 37,10% estavam polimedicados, denotando maior propensão para a polimedicação em indivíduos residentes em casas de repouso. Neste estudo também as mulheres pareciam consumir maior número de medicamentos do que os homens (67,10%, n=328 e 32,90%, n=161, respetivamente). (76) Estes resultados mostraram estar de acordo com o estudo *SHARE*, cuja percentagem de indivíduos polimedicados em Portugal foi de 36,90% (ainda que no estudo *SHARE* tenham sido considerados apenas idosos não institucionalizados). Já relativamente ao estudo *SHELTER*, que não englobou Portugal, mas considerou indivíduos institucionalizados, identificou uma prevalência superior de idosos polimedicados

(74,00%). Para além disso, no estudo Nutrition UP 65, que identificou 37,10% de indivíduos polimedicados, os dados foram recolhidos por autorrelato, o que pode sugerir que se tratava de indivíduos mais saudáveis quando comparados com a realidade em Portugal, uma vez que conseguiam referir as patologias e os respetivos medicamentos consumidos. Indivíduos institucionalizados apresentam, por norma, mais condicionantes e menor capacidade de referir a medicação consumida, não ocorrendo a recolha de dados por autorrelato na maior parte das situações. (32,75,76)

Um outro estudo recente realizado em Portugal, em idosos institucionalizados em ERPI (n=193), com média de idades de $82,40 \pm 6,20$ anos registou que 80,80% estavam polimedicados e que a média de medicamentos consumidos por dia era de $7,60 \pm 3,30$ medicamentos (72), resultados que vão também de encontro aos dados obtidos no presente trabalho e estão de acordo com o estudo *SHELTER* (média diária de medicamentos consumidos foi $7,00 \pm 3,60$ medicamentos). (75) Resultados semelhantes foram publicados por outros autores, considerando também idosos institucionalizados em Portugal (n=415, com média de idades de $83,90 \pm 6,60$ anos). Estes apresentaram um consumo diário médio de $8,20 \pm 3,60$ medicamentos, estando 85,50% da amostra polimedicada, e sendo as mulheres mais propensas ao consumo de maior número de medicamentos. (77) Os dados publicados de trabalhos realizados em Portugal com idosos institucionalizados são muito semelhantes aos dados apresentados no presente estudo, tanto na média de medicamentos consumidos diariamente como na percentagem de idosos polimedicados, sugerindo que idosos em instituições consomem mais medicamentos do que idosos não institucionalizados.

- **Classificação ATC**

Dos medicamentos consumidos, aqueles que apresentaram maior expressão foram os medicamentos pertencentes ao ATC N, que corresponde a medicamentos que atuam no sistema nervoso, uma vez que 81% (n=47) dos indivíduos consumia pelo menos um medicamento pertencente a este ATC (tabela 4.2.). Verificou-se um consumo médio de medicamentos do ATC N de $2,38 \pm 1,18$ medicamentos por indivíduo (tabela 4.2.). Cerca de 52% (n=30) dos indivíduos tomavam pelo menos um medicamento antipsicótico (ATC

N05A), 37,9% (n=22) tomava pelo menos um medicamento ansiolítico (N05B) e 17,2% (n=10) tomava um medicamento sedativo ou hipnótico (N05C). Verificou-se ainda que 22,4% (n=13) tomavam pelo menos um medicamento antidepressivo (N06A).

Os medicamentos pertencentes ao ATC C (sistema cardiovascular) foram também identificados como dos mais consumidos (tabela 4.2.). Cerca de 71% (n=41) dos indivíduos em estudo tomava pelo menos um medicamento pertencente a este grupo, com uma média de $1,47 \pm 1,38$ medicamentos. De entre os subgrupos do sistema cardiovascular mais consumidos, foi possível verificar que 31,0% (n=18) consumiam um antilipídico, isolado ou em associação (ATC C10A e C10B, respetivamente), 27,6% (n=16) consumiam um diurético da ansa (ATC C03C) e 25,9% (n=15) consumiam um betabloqueador (ATC C07A). Cerca de 19% (n=11) dos indivíduos utilizavam um inibidor da enzima de conversão da angiotensina isolado ou em combinação (ATC C09A e C09B, respetivamente), 12,1% (n=7) faziam uso de bloqueadores dos canais de cálcio (ATC C08C), e igual prevalência foi encontrada para os antagonistas dos recetores da angiotensina II, utilizados de modo isolado ou combinado (ATC C09D e C09E).

Com um consumo médio de $1,21 \pm 1,12$ medicamentos por indivíduo, encontramos os medicamentos do trato gastrointestinal e metabolismo (ATC A), consumidos por 69% (n=40) da amostra (Tabela 4.2.). Os medicamentos para tratamento de úlcera ou doença do refluxo gastroesofágico (ATC A02B) apresentaram maior prevalência de consumo (34,5%, n=20). Cerca de 26% (n=15) dos indivíduos consumiam pelo menos um medicamento para a obstipação (ATC A06A) e 22,4% (n=13) consumiam pelo menos um medicamento hipoglicemiante, incluindo insulinas (ATC A10A e A10B).

Os medicamentos pertencentes à classificação ATC B (destinados ao sangue e órgãos hematopoiéticos) apresentaram uma média de consumo de $1,02 \pm 0,95$ medicamentos por indivíduo (Tabela 4.2.). Cerca de 71% (n=41) consumiam pelo menos um medicamento deste ATC. De entre os subgrupos, destacou-se o consumo de medicamentos para a correção de anemias (50%, n=29), correspondentes aos ATC B03A – medicamentos de ferro (43,1%, n=25), ATC B03B – vitamina B12 e ácido fólico (5,2%; n=3) e B03X – outros medicamentos antianémicos (1,7%, n=1) e o consumo de medicamentos antitrombóticos (44,8%; n=26).

Tabela 4.2. Descrição dos medicamentos consumidos, segundo código ATC, considerando a amostra total e os sexos.

	Total n=58	Masculino n=25	Feminino n=33
Classificação ATC			
Sem ATC (%)	10,30; n= 6	8,00; n=2	12,10; n=4
Média ± Desvio padrão	0,10 ± 0,31	0,08 ± 0,28	0,12 ± 0,33
Mediana (AIQ)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
Mínimo; Máximo	0; 1	0; 1	0; 1
ATC A (%)	69,00; n=40	72,00; n=18	66,70; n=22
Média ± Desvio padrão	1,21 ± 1,00	1,16 ± 1,03	1,24 ± 1,20
Mediana (AIQ)	1,00 (2,00)	1,00 (2,00)	1,00 (2,00)
Mínimo; Máximo	0; 5	0;4	0; 5
ATC B (%)	70,70; n=41	76,00; n=19	66,70; n=22
Média ± Desvio padrão	1,02 ± 0,95	1,00 ± 0,76	1,03 ± 1,08
Mediana (AIQ)	1,00 (1,00)	1,00 (0,50)	1,00 (1,50)
Mínimo; Máximo	0; 5	0; 3	0; 5
ATC C (%)	70,70; n=41	60,00; n=15	78,80; n=26
Média ± Desvio padrão	1,47 ± 1,38	1,40 ± 1,63	1,52 ± 1,18
Mediana (AIQ)	1,00 (2,00)	1,00 (2,00)	1,00 (1,00)
Mínimo; Máximo	0; 6	0; 6	0; 4
ATC D (%)	3,40; n=2	4,00; n=4	3,00; n=1
Média ± Desvio padrão	0,03 ± 0,18	0,04 ± 0,20	0,03 ± 0,17
Mediana (AIQ)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
Mínimo; Máximo	0; 1	0; 1	0; 1
ATC G (%)	12,10; n=7	24,00; n=6	3,00; n=1
Média ± Desvio padrão	0,16 ± 0,45	0,32 ± 0,63	0,03 ± 0,17
Mediana (AIQ)	0,00 (0,00)	0,00 (0,50)	0,00 (0,00)
Mínimo; Máximo	0; 2	0; 2	0; 1
ATC H (%)	3,40; n=2	4,00; n=1	3,00; n=1
Média ± Desvio padrão	0,03 ± 0,18	0,04 ± 0,20	0,03 ± 0,17
Mediana (AIQ)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
Mínimo; Máximo	0; 1	0; 1	0; 1
ATC L (%)	1,70; n=1	0,00; n=0	3,00; n=1
Média ± Desvio padrão	0,02 ± 0,13	0,00 ± 0,00	0,03 ± 0,17
Mediana (AIQ)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
Mínimo; Máximo	0; 1	0; 0	0; 1
ATC M (%)	25,90; n=15	20,00; n=5	30,30; n=10
Média ± Desvio padrão	0,28 ± 0,49	0,20 ± 0,41	0,33 ± 0,54
Mediana (AIQ)	0,00 (1,00)	0,00 (0,00)	0,00 (1,00)
Mínimo; Máximo	0; 2	0; 1	0; 2

Tabela 4.2. (cont.) Descrição dos medicamentos consumidos, segundo código ATC, considerando a amostra total e os sexos.

	Total n=58	Masculino n=25	Feminino n=33
ATC N (%)	81,00; n=47	84,00; n=21	78,80; n=26
Média ± Desvio padrão	2,38 ± 1,81	2,32 ± 1,82	2,42 ± 1,84
Mediana (AIQ)	2,00 (3,00)	2,00 (3,50)	3,00 (2,50)
Mínimo; Máximo	0; 7	0; 5	0; 7
ATC R (%)	13,80; n=8	20,00; n=5	9,10; n=3
Média ± Desvio padrão	0,21 ± 0,59	0,32 ± 0,75	0,12 ± 0,42
Mediana (AIQ)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
Mínimo; Máximo	0; 3	0; 3	0; 2
ATC S (%)	10,30; n=6	8,00; n=2	12,10; n=4
Média ± Desvio padrão	0,10 ± 0,31	0,08 ± 0,28	0,12 ± 0,33
Mediana (AIQ)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
Mínimo; Máximo	0; 1	0; 1	0; 1

Os restantes ATC analisados apresentavam médias de consumo menores que um medicamento por indivíduo, não sendo muito expressiva a sua utilização. (Tabela 4.2.)

De facto, outros autores verificaram também, num estudo realizado em Portugal embora em idosos não institucionalizados (n=1089), que os grupos de classificação ATC mais consumidos eram os grupos A, C e N (1,32 ± 1,07; 2,50 ± 1,40 e 1,32 ± 1,29 medicamentos, respetivamente), resultados concordantes com o presente estudo, que além dos grupos indicados também apresenta uma elevada frequência no grupo B. Do mesmo modo, registou os subgrupos mais consumidos: ATC C10 A - modificadores de perfil lipídico isolados (59,70%), ATC A02B - medicamentos para refluxo gastroesofágico e úlcera péptica (46,40%), ATC A10B - hipoglicemiantes excluindo insulinas (37,30%), ATC N05B e ATC N06A - ansiolíticos e antidepressivos (38,60% e 22,40% respetivamente) e ATC C07A – agentes bloqueadores dos recetores adrenérgicos beta (26,70%). (78) Resultados semelhantes foram publicados por outros autores, considerando idosos institucionalizados em Portugal, que consideraram que os medicamentos mais consumidos faziam parte dos grupos do sistema cardiovascular, nervoso e ainda metabolismo e trato alimentar (30,80%, 27,70% e 16,40%, respetivamente). (77)

Em idosos institucionalizados em Portugal, um trabalho que incluiu 33 idosos, reportou, à semelhança do presente trabalho, um elevado consumo de medicamentos pertencentes ao ATC N, nomeadamente antidepressivos, ansiolíticos e antipsicóticos. (54) Outros autores num trabalho publicado em 2015 descreveram, também, um perfil muito semelhante ao encontrado no presente trabalho com um consumo elevado de medicamentos pertencentes aos ATC N (29,43%), ATC A (19,30%), ATC B (8,23%) e ATC C (29,75%). (5)

Um perfil semelhante foi também reportado num trabalho que integrou 193 idosos institucionalizados. Neste caso os medicamentos antihipertensores (ATC C) foram os mais descritos (81,9%), seguidos dos medicamentos do foro psiquiátrico (ATC N) (67,4%). Medicamentos incluídos no ATC B registaram uma prevalência de 59,1% e no caso dos medicamentos do ATC A como insulinas e antidiabéticos orais (28,5%) ou antiácidos e medicamentos para tratamento de úlceras (48,7%), a prevalência também foi elevada. (72) Assim, o perfil terapêutico encontrado no presente trabalho é semelhante a outros descritos na literatura, mostrando um consumo mais elevado de medicamentos do sistema nervoso e cardiovascular. Também o estudo *SHELTER*, que envolveu idosos institucionalizados mas não englobou Portugal, apontou que os medicamentos mais utilizados englobavam medicamentos para a obstipação e para tratamento de úlceras, antitrombóticos, antidepressivos e antipsicóticos, diuréticos, IECAs, beta bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio, assim como antidiabéticos e medicamentos hipoglicemiantes. (75)

O gráfico 4.2. representa a distribuição, por sexo, dos medicamentos consumidos pelos indivíduos, segundo a classificação ATC. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para todos os grupos ATC analisados ($p > 0,05$), exceto para o ATC G, correspondente aos medicamentos do aparelho geniturinário. De acordo com o teste de *Mann-Whitney* foi possível identificar diferenças no consumo de medicamentos do ATC G entre os sexos ($U_{padronizado} = -2,43$; $p = 0,015$). Neste caso o consumo de medicamentos do ATC G é mais prevalente entre o sexo masculino (24,0%). Cerca de 12% ($n=7$) dos indivíduos da amostra consumiam pelo menos um medicamento do ATC G, nomeadamente medicamentos utilizados na hiperplasia benigna da próstata (ATC G04C) (10,3%; $n=6$), e todos eram do sexo masculino. Trata-se de medicamentos como a

finasterida, a tansulosina, a silodosina ou a associação de tansulosina + dutasterida, cuja indicação terapêutica é o tratamento de hiperplasia benigna da próstata (79), daí a sua elevada prevalência em homens. Medicamentos como a finasterida, são utilizados, *off-label*, em mulheres, para o tratamento de alopecia ou hirsutismo, embora a sua eficácia seja baixa (80) e a sua administração desaconselhada. Também medicamentos alfa-1 adrenérgicos como a tansulosina, podem ser utilizados em mulheres, e parecem ser eficazes no tratamento de sintomas do trato urinário baixo. Contudo, a sua utilização nestas situações deve ser avaliada de acordo com as causas subjacentes (81), podendo assim justificar-se os resultados obtidos e um maior consumo significativo por parte dos homens.

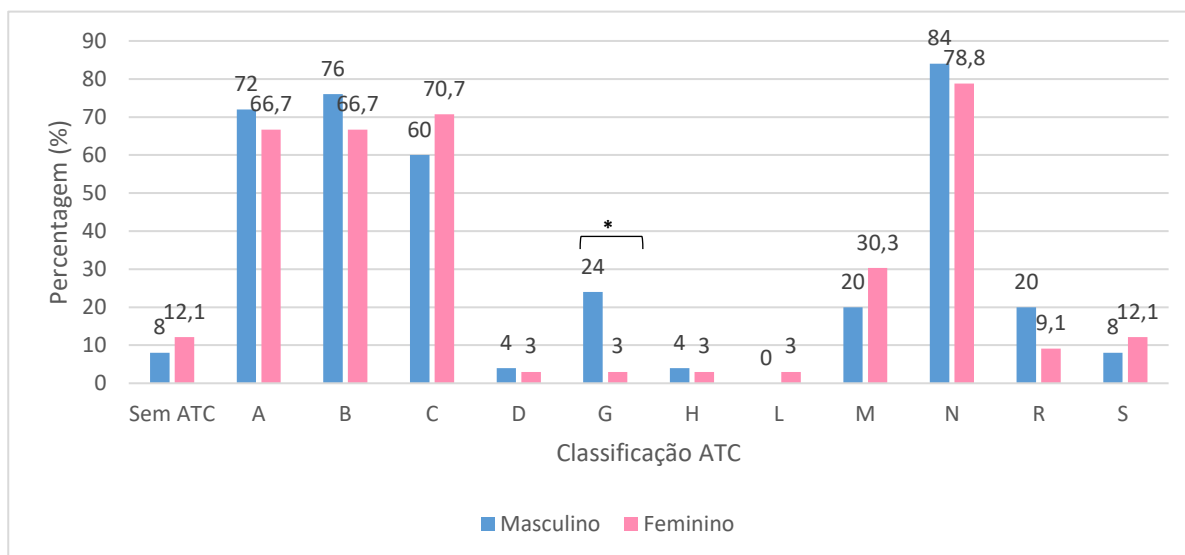


Gráfico 4.2. Distribuição, por sexo, dos medicamentos consumidos, segundo a classificação ATC.

* $U_{padronizado} = -2,43$; $p = 0,015$.

- **Potenciais interações medicamentosas**

No que concerne às potenciais interações medicamentosas, a média registada foi de $5,64 \pm 5,44$ potenciais interações por indivíduo (tabela 4.3.). O número médio no caso dos homens ($n=25$) foi de $5,48 \pm 6,18$ potenciais interações e no caso das mulheres ($n=33$) a média foi de $5,76 \pm 4,91$ potenciais interações. Do total de indivíduos integrados no estudo, 86,2% ($n=50$) apresentavam pelo menos uma potencial interação, num máximo de 23 potenciais interações (3,4%; $n=2$). Entre os sexos a distribuição não diferiu muito, já que

84,00% (n=21) dos homens e 87,90% (n=29) das mulheres consumiam medicamentos que interagem entre si, não se tendo verificado diferenças entre os sexos ($U_{padronizado}=0,717$; $p=0,473$). Verificou-se, contudo, que parece existir um aumento do número total de interações com o aumento da idade ainda que a correlação encontrada seja fraca e a associação entre as variáveis não seja significativa ($R_{sp}=0,028$; $p=0,835$). Ainda que não significativo, a literatura mostra que o número de medicamentos tende a aumentar com a idade. Com este aumento do número de medicamentos parece que as potenciais interações medicamentosas também tendem a aumentar. (27,82) Uma dimensão reduzida da amostra no presente trabalho pode justificar os resultados obtidos.

Tabela 4.3. Descrição das potenciais interações medicamentosas, considerando a amostra total e os sexos.

	Total n=58	Masculino n=25	Feminino n=33
Interações			
Total (%)	86,20; n=50	84,00; n=21	87,90; n=29
Média ± Desvio padrão	5,64 ± 5,44	5,48 ± 6,18	5,76 ± 4,91
Mediana (AIQ)	4,00 (6,25)	4,00 (6,00)	5,00 (6,50)
Mínimo; Máximo	0; 23	0; 23	0; 21
B (%)	44,80; n=26	44,00; n=11	45,50; n=15
Média ± Desvio padrão	0,55 ± 0,75	0,48 ± 0,59	0,61 ± 0,86
Mediana (AIQ)	0,00 (1,00)	0,00 (1,00)	0,00 (1,00)
Mínimo; Máximo	0; 4	0; 2	0; 4
C (%)	81,00; n=47	80,00; n=20	81,80; n=27
Média ± Desvio padrão	4,29 ± 4,66	4,08 ± 5,01	4,45 ± 4,46
Mediana (AIQ)	3,00 (5,00)	3,00 (4,00)	3,00 (5,50)
Mínimo; Máximo	0; 21	0; 20	0; 21
D (%)	34,50; n=20	36,00; n=9	33,30; n=11
Média ± Desvio padrão	0,72 ± 1,20	0,80 ± 1,19	0,67 ± 1,22
Mediana (AIQ)	0,00 (1,00)	0,00 (2,00)	0,00 (1,00)
Mínimo; Máximo	0; 5	0; 4	0; 5
X (%)	6,90; n=4	12,00; n=3	3,00; n=1
Média ± Desvio padrão	0,07 ± 0,26	0,12 ± 0,33	0,03 ± 0,17
Mediana (AIQ)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
Mínimo; Máximo	0; 1	0; 1	0; 1

Não se verificaram potenciais interações do tipo A entre os medicamentos consumidos pelos indivíduos (Tabela 4.3.). Contudo, as potenciais interações do tipo B, interações que

podem ocorrer, mas que geralmente não requerem monitorização do paciente, foram verificadas em 44,8% (n=26) dos indivíduos, com uma média de $0,55 \pm 0,75$ potenciais interações por indivíduo. Verificou-se pelo menos uma interação deste tipo em 44,0% (n=11) dos homens e 45,5% das mulheres (n=15), não se verificando diferenças estatisticamente significativas entre os sexos e estas interações segundo o teste de qui-quadrado ($p=0,818$). Segundo o coeficiente de correlação de *Spearman* existe uma correlação positiva fraca entre a idade e o número de interações do tipo B ($R_{sp}=0.124$; $p=0.352$), tal significa que à medida que a idade aumenta, o número de interações B também aumenta, não existindo, contudo, uma associação estatisticamente significativa.

As interações do tipo C, foram as mais prevalentes. Dos indivíduos em estudo, 81,0% (n=47) apresentavam pelo menos uma interação do tipo C, ou seja, interações que requerem monitorização do paciente para identificar potenciais efeitos negativos uma vez os medicamentos interagem entre si de forma clinicamente significativa. Registou-se uma média de $4,29 \pm 4,66$ potenciais interações do tipo C, por indivíduo. Estas foram as mais prevalentes também entre os sexos, sendo que 80% (n=20) dos homens e 81,8% (n=27) das mulheres apresentam pelo menos uma destas interações. Segundo o teste de qui-quadrado, não existem diferenças estatisticamente significativas ($p=0,238$) entre os sexos e a existência de interações do tipo C. Segundo o coeficiente de correlação de *Spearman* os resultados são semelhantes aos obtidos para as interações do tipo B ($R_{sp}=0.020$; $p=0.881$).

Também potenciais interações do tipo D, aquelas que podem levar a considerar alterações da terapêutica farmacológica, registaram uma prevalência de 34,5% (n=20) com uma média de $0,72 \pm 1,20$ potenciais interações por indivíduo. 36,0% (n=9) dos homens e 33,3% (n=11) das mulheres apresentam pelo menos uma interação do tipo D, não existindo diferenças estatisticamente significativas ($p=0,070$) entre os sexos e as interações do tipo D, segundo o teste de qui-quadrado. Quanto à correlação entre a idade e o número de interações deste tipo, determinada segundo o coeficiente de correlação de *Spearman*, os resultados apresentaram uma correlação negativa fraca ($R_{sp}=-0,157$; $p=0,238$), embora sem associação estatisticamente significativa.

As interações consideradas de maior gravidade (tipo X) pois a terapêutica concomitante entre os medicamentos deve ser evitada foi verificada em apenas 6,9% (n=4) dos pacientes. Apesar de serem consideradas as de maior gravidade, foram as que apresentaram menor

prevalência, ainda que nos homens fosse um pouco mais elevada (12%, n=3) que nas mulheres (3%, n=1), mas não existindo, contudo, diferenças estatisticamente significativas entre os sexos e este tipo de interações, segundo o teste de qui-quadrado ($p=0,182$). Entre a idade e o número de interações do tipo X a correlação obtida foi bastante fraca e não significativa, considerando o coeficiente de correlação de *Spearman* ($R_{sp}=-0,163$; $p=0,222$).

Embora não apresentem significado estatístico, parece que as potenciais interações medicamentosas de maior gravidade (tipo D e tipo X), tendem a diminuir com o aumento da idade, contrariamente aos restantes tipos de interação (tipo B e Tipo C) que parecem aumentar com a idade.

A distribuição dos potenciais tipos de interações entre os sexos encontra-se apresentado no gráfico 4.3.. Como referido anteriormente, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas para o número de potenciais interações e o sexo ($U_{padronizado}=0,717$; $p=0.473$).

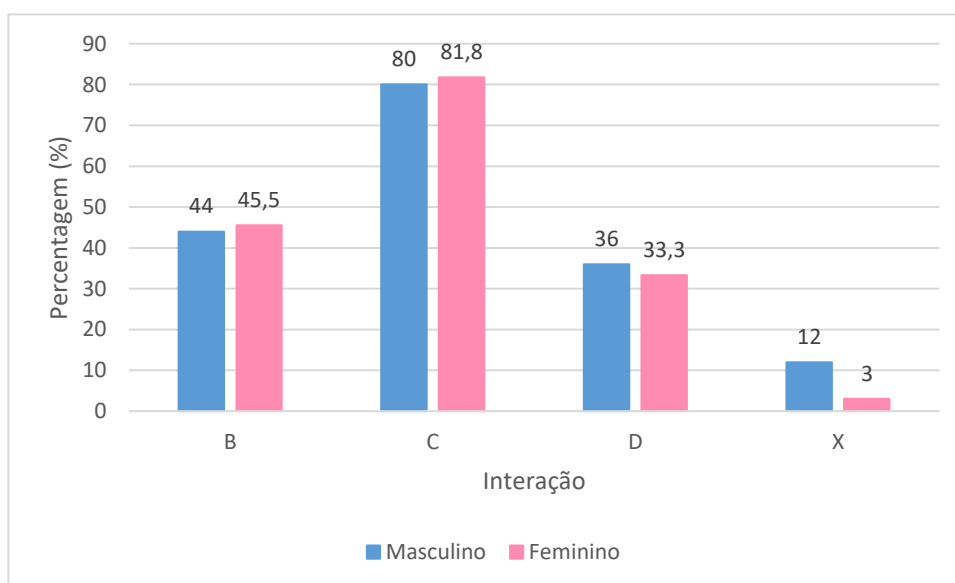


Gráfico 4.3. Distribuição, por sexo, dos tipos de interações.

Um estudo realizado no ambulatório de um hospital com 209 indivíduos (50,20%, n=105, do sexo feminino) com mais de 60 anos e média de consumo diário de medicamentos de $6,53 \pm 2,15$ medicamentos, estando 66% (n=138) a consumir mais de seis medicamentos diariamente, identificou que as potenciais interações nestes indivíduos apresentavam uma média de $3,17 \pm 2,78$, um valor um pouco inferior ao do presente estudo ($5,64 \pm 5,44$

potenciais interações) (82). Os autores do trabalho registaram que 18,20% dos inquiridos apresentavam mais de cinco interações, enquanto no presente estudo essa percentagem foi mais elevada (39,66%, n=23). Registaram, contudo, uma prevalência de potenciais interações nos vários tipos semelhantes às obtidas no presente trabalho, já que as interações do tipo C foram as mais prevalentes. Do total de interações, 15,84% (n=105) dos indivíduos manifestaram interações do tipo B, 68,33% (n=453) apresentaram interações do tipo C e 12,82% (n=85) do tipo D, enquanto as interações do tipo X, as de maior gravidade, foram identificadas em 3,02% (n=20) dos indivíduos. Embora os valores obtidos no presente trabalho sejam superiores ao estudo analisado, que considerou idosos não institucionalizados, e apesar de não existirem estudos concretos acerca da sua causalidade, esse facto poderá explicar a discrepância de resultados. Além disso, o facto deste estudo ter utilizado, para avaliar as interações medicamentosas, a ferramenta informática *Lexicomp® Drug Interactions* permite que os dados de ambos os estudos sejam comparáveis.

Há vários estudos sobre interações medicamentosas e sobre a correlação entre estas e a idade e o número de medicamentos consumidos, no entanto as ferramentas utilizadas para identificação das interações diferem, dificultando a comparação dos resultados obtidos, ainda que reflitam sempre a existência da associação referida. Um estudo realizado na Etiópia indicou que indivíduos internados em ambiente hospitalar, a consumir mais de cinco medicamentos diariamente, tinham um risco aumentado de interações quatro vezes superior a indivíduos que não estivessem polimedicados. Em Macau, um estudo realizado em lares, permitiu identificar interações medicamentosas em 37,80% (n=42) dos indivíduos, sendo que estas variaram entre 1 e 7 por indivíduo. (83,84)

Avaliar criteriosamente as terapêuticas e utilizar medicamentos alternativos não associados a interações permitiria de forma mais simples evitar problemas relacionados com os medicamentos nos idosos. Esta conclusão encontra-se descrita numa revisão sistemática (36) que analisou potenciais interações medicamentosas em pacientes idosos a utilizar medicamentos potencialmente inapropriados e concluiu que potenciais interações medicamentosas de maior gravidade eram superiores em meio hospitalar, comparativamente a indivíduos em estruturas residenciais ou cuidados de saúde primários. A prevalência média de potenciais interações medicamentosas encontrada nessa revisão

foi de 31,1%, para 13 trabalhos publicados, num total de 96534 idosos institucionalizados. Considerando idosos institucionalizados com doença mental, o valor médio registado foi de 86,4%. Este último encontra-se muito próximo dos resultados obtidos (86,2%). Atendendo a que o grupo ATC mais consumido era o ATC N, relativo a medicamentos do sistema nervoso central, e ainda que a ERPI integrada no estudo não acolha apenas idosos com doença mental, parece-nos que os resultados obtidos vão de encontro à literatura para a prevalência das potenciais interações medicamentosas encontradas. Tal como referido na revisão sistemática, são necessárias estratégias que auxiliem os médicos e farmacêuticos a avaliar a adequação da terapêutica em idosos, promovendo assim um uso mais consciente da medicação. (36)

O número médio de potenciais interações é semelhante à média de medicamentos consumidos diariamente por utente neste estudo. Cada indivíduo consome em média $6,97 \pm 3,11$ medicamentos, sendo $5,64 \pm 5,44$ a média de potenciais interações por indivíduo. Na realidade, no presente trabalho, segundo o coeficiente de correlação de *Spearman* existe uma correlação positiva forte e estatisticamente significativa ($R_{sp}=0,739$; $p<0,001$), entre o número de medicamentos consumidos e o número de potenciais interações, o que significa que quanto mais medicamentos são consumidos, mais interações poderão ocorrer entre eles. Estes resultados são corroborados por outros trabalhos que demonstram uma relação entre o aumento do número de medicamentos e o aumento de potenciais interações medicamentosas. (82–84) Também se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o número de potenciais interações medicamentosas e a polimedicação, segundo o teste de *Kruskal-Wallis* ($H=27,466$; $p<0,001$). A revisão sistemática referida anteriormente (36) refere que a prevalência de potenciais interações medicamentosas não parece estar relacionada com a polimedicação. Contudo, estes resultados englobam pacientes institucionalizados e não institucionalizados.

4.2. Medicamentos Potencialmente Inapropriados

4.2.1. Medicamentos Potencialmente Inapropriados – EU(7)-PIM List

Considerando a terapêutica realizada pelos 58 indivíduos, a Lista Europeia de medicamentos potencialmente inapropriados (EU(7)-PIM List), permitiu identificar uma média de $2,31 \pm 1,76$ medicamentos potencialmente inapropriados por indivíduo. Considerando os indivíduos do sexo masculino ($n=25$), registou-se uma média de MPI de $2,36 \pm 1,96$ MPI e considerando os indivíduos do sexo feminino ($n=33$), registou-se uma média de MPI de $2,27 \pm 1,63$ MPI. O número máximo de MPI identificados no mesmo indivíduo foram nove MPI, consumidos por um homem. No caso dos indivíduos do sexo feminino, foram cinco o número máximo de MPI identificados, não se verificando diferenças estatisticamente significativas entres os grupos ($U_{padronizado}=0,152$; $p=0,879$) de acordo com o teste de *Mann-Whitney*. Segundo o coeficiente de correlação de Spearman existe uma correlação positiva fraca entre o número total de MPI identificados pela Lista Europeia e a idade ($R_{sp}=0,030$; $p=0,824$), não existindo, contudo, associação estatisticamente significativa, tal como se observou noutros estudos já efetuados. (85,86)

Considerando o total da amostra, 84,50% ($n=49$) consumiam pelo menos um MPI. Do total de indivíduos do sexo masculino ($n=25$), 24,00% ($n=6$) faziam uso de um MPI, 28,00% ($n=7$) utilizavam dois MPI na sua terapêutica diária, 12,00% ($n=3$) tomavam três MPI, enquanto 16,00% ($n=4$) consumiam quatro MPI. Cinco MPI foram identificados em 4,00% ($n=1$) dos indivíduos do sexo masculino em estudo, sendo que igual prevalência foi encontrada para o consumo de nove MPI (4,00%; $n=1$), o que significa que 88% ($n=22$) dos indivíduos do sexo masculino utilizavam pelo menos um MPI. No que concerne aos indivíduos do sexo feminino ($n=33$), 15,20% ($n=5$) faziam uso de apenas um MPI, 24,20% ($n=8$) tomavam dois MPI e 18,20% ($n=6$) possuíam três MPI na sua terapêutica. Foram identificados quatro MPI em 12,10% ($n=4$) da amostra, e igual prevalência foi encontrada para o consumo de cinco MPI, o que demonstrou que 81,80% ($n=27$) consumiam pelo menos um MPI (Gráfico 4.4.). Do total da amostra, nove indivíduos (15,5%) não faziam uso de nenhum MPI segundo a Lista Europeia.

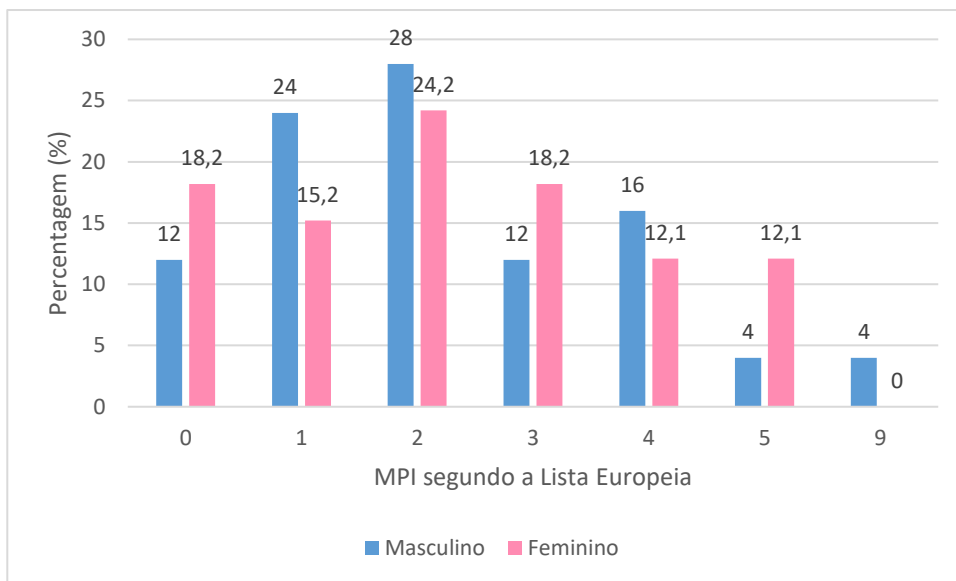


Gráfico 4.4. Distribuição, por sexo, da quantidade de MPI consumidos segundo a Lista Europeia.

Os MPI identificados através desta lista pertencem a cinco classes farmacoterapêuticas: ATC A, ATC B, ATC C, ATC M e ATC N que correspondem às classes de medicamentos com maior consumo nos indivíduos em estudo.

Os MPI que apresentaram maior expressão foram os pertencentes ao ATC N (sistema nervoso), uma vez que 65,50% (n=38) dos indivíduos consumia medicamentos considerados potencialmente inapropriados pertencentes a este ATC. Esta classe, que já se verificou ser a mais consumida pelo grupo em estudo, apresentou um consumo médio de medicamentos considerados potencialmente inapropriados de $1,19 \pm 1,19$ MPI. Cerca de 36,20% (n=21) dos indivíduos tomavam ansiolíticos (ATC N05B), 24,10% (n=14) tomavam antipsicóticos (ATC N05A), 15,50% (n=9) tomavam hipnóticos e sedativos (ATC N05C) e 10,30% (n=6) tomavam antidepressivos (ATC N06A) considerados pela Lista Europeia como potencialmente inapropriados.

Os MPI pertencentes aos ATC A (trato gastrointestinal e metabolismo) mostraram também uma elevada prevalência, sendo consumidos por 51,70% (n=30) dos indivíduos, com uma média de $0,67 \pm 0,80$. De entre os subgrupos mais consumidos, foi possível identificar que 32,80% (n=19) consumiam medicamentos para o tratamento da úlcera péptica (ATC A02B) considerados potencialmente inapropriados e 22,40% (n=13) utilizavam medicamentos para a obstipação (ATC A06A).

Os MPI pertencentes ao ATC B, que são destinados ao sangue e órgãos hematopoiéticos apresentaram uma média de consumo de $0,16 \pm 0,37$, sendo que se destacou o consumo de medicamentos de ferro (ATC B03A) como potencialmente inapropriados, consumidos por cerca de 12% (n=7). Equiparado ao ATC B está o ATC C (sistema cardiovascular) que apresentou uma média de $0,19 \pm 0,51$, verificando-se que 15,50% (n=9) consumiam medicamentos potencialmente inapropriados pertencentes a esta classe. Foram os agentes poupadores de potássio (ATC C03D) que apresentaram maior prevalência (6,90%, n=4). O sistema músculo-esquelético (ATC M) também englobou medicamentos considerados potencialmente inapropriados, embora com uma média de utilização baixa, de $0,07 \pm 0,26$ MPI por indivíduo, sendo os mais consumidos os anti-inflamatórios e antirreumáticos não esteróides (ATC M01A - 5,20%, n=3) (Gráfico 4.5.).

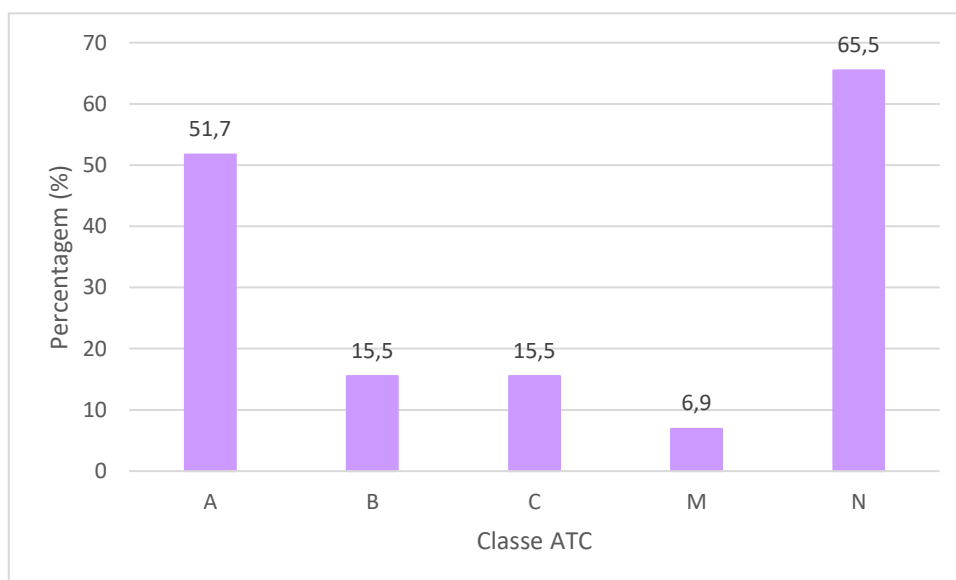


Gráfico 4.5. Distribuição, por classe ATC, de MPI consumidos segundo a Lista Europeia.

A lista EU(7)-PIM foi desenvolvida por especialistas de sete países europeus tendo por base outras listas de MPI já existentes como a lista PRISCUS, os critérios de Beers, uma lista desenvolvida no Canadá e outra em França. Apresenta, no entanto, algumas restrições como a limitação de países participantes assim como o número de especialistas de alguns países. As diretrizes de cada país e os hábitos de prescrição podem limitar a aplicação desta ferramenta noutros países, o que faz com que alguns medicamentos não tenham sido inseridos na lista ou que não tenha havido consenso quanto a outras substâncias. Isto torna necessário que a lista seja adaptada a cada país, limitando assim a aplicação direta da

mesma. Não contém apenas alternativas terapêuticas, mas também sugestões para ajuste de dose. As atualizações são importantes, devem ter em consideração novas evidências e estar adaptada à realidade dos países nas quais está operacionalizada. Os investigadores pesquisaram medicamentos com mecanismos de ação semelhantes aos presentes na lista, mas o facto de a lista considerar apenas indivíduos não institucionalizados pode ter influenciado os resultados obtidos no presente estudo, em que os idosos se encontram numa ERPI. Atualmente são poucos os estudos que avaliam a prevalência de MPI usando a Lista Europeia em Portugal, possivelmente pelo facto de ser uma lista recentemente operacionalizada para Portugal. Esta operacionalização, e dado ser possível usá-la no caso de a informação clínica disponível ser mínima, fazem com que deva ser uma lista amplamente usada. (58,87)

Para a operacionalização da Lista EU(7)-PIM para Portugal, a mesma foi aplicada a 1089 idosos polimedicados não institucionalizados, sendo que 83,70% tomava pelo menos uma substância ativa presente na lista, consumindo cada indivíduo uma média de 1,74 possíveis MPI. Destacou-se o consumo de IBP, presentes em pelo menos 43,9% da amostra e benzodiazepinas (consumidas por 35,9% dos indivíduos, sendo o alprazolam consumido por 14,4% e o lorazepam por 9,10%). Os valores são concordantes com o presente estudo, embora em indivíduos não institucionalizados. (58) Um estudo realizado em Portugal com uma amostra de 90 idosos institucionalizados e em centros de dia, com média de idades de 84,15 anos e dos quais 78,90% (n=71) eram do sexo feminino, identificou que o consumo médio diário foi de 7,6 medicamentos por indivíduo, estando 70% polimedicados. Detetou ainda o consumo de MPI em 64,40% (n=58) dos indivíduos, percentagem um pouco mais baixa do que a verificada noutros estudos em Portugal. Os MPI com maior consumo foram os ansiolíticos, hipnóticos e sedativos usados de forma prolongada. Segundo o propósito do estudo, o maior número de medicamentos consumidos aumenta o risco de consumir MPI o que, por conseguinte, aumenta também a possibilidade de problemas relacionados com medicamentos. (61) Outro estudo para avaliação de MPI, segundo a lista EU(7)-PIM, em idosos institucionalizados em Portugal (n=210, com média de idades de 85,10 ± 6,98 anos), apresentou vários dados concordantes com o presente estudo. Estes autores registaram um consumo médio de 7,10 ± 2,99 medicamentos, polimedicação em 82,40% dos indivíduos (60,50% estavam polimedicados e 21,90% consumiam dez ou mais

medicamentos, sendo considerados polimedicados excessivos) e média de MPI de $2,30 \pm 0,10$ MPI, sendo que 86,40% dos residentes em lares faziam pelo menos um MPI. Os autores indicaram que o número médio de medicamentos dos indivíduos sem MPI identificados na terapêutica foi de 3,20 medicamentos, enquanto nos indivíduos com MPI essa média foi de 7,15 medicamentos, o que sugere também uma relação entre o número de medicamentos consumidos e o número de MPI, ou seja, quanto mais medicamentos o indivíduo toma, maior a propensão para o consumo de MPI. Foram ainda identificados, relativamente aos MPI, os subgrupos mais consumidos: ATC A02B – IBP ($n=121$, 63,68%) e ATC N05B – lorazepam e alprazolam ($n=61$, 32,11% e $n=35$, 18,42%, respetivamente). (85) Resultados semelhantes foram obtidos no presente estudo, que registou um número médio de medicamentos por indivíduo de $6,97 \pm 3,11$ medicamentos, verificando que 81,00% tomava cinco ou mais medicamentos por dia, consumindo em média $2,31 \pm 1,76$ medicamentos potencialmente inapropriados, sendo que 84,50% dos indivíduos consumiam pelo menos um MPI. Também os subgrupos identificados como os mais consumidos apresentaram concordância com os do presente estudo.

Tal como no trabalho apresentado anteriormente, realizado em Portugal (85), como num outro estudo realizado na Sérvia (88), no presente estudo, segundo o coeficiente de correlação de *Spearman* verificou-se também a existência uma correlação positiva moderada e estatisticamente significativa entre o número total de medicamentos consumidos e o número de MPI identificados pela Lista Europeia ($R_{sp}=0,637$; $p<0,001$).

A lista EU(7)-PIM tem sido uma ferramenta empregue na identificação de MPI em estudos europeus. Um estudo realizado na Croácia com 276 participantes com média de idades de 74 anos e média de sete medicamentos consumidos, referiu que a lista EU(7)-PIM identificou após a alta dos pacientes do hospital $1,20 \pm 1,15$ medicamentos considerados inapropriados, verificando-se o seu uso em 66,70% ($n=184$) da amostra. Neste estudo os MPI mais prevalentes pertenciam à classe das benzodiazepinas e aos IBP, sendo verificada associação entre o número de medicamentos consumidos e o número de MPI, ou seja, os indivíduos que consumiam MPI apresentavam consumo de maior número de medicamentos comparativamente aos indivíduos que não consumiam MPI ($8,42 \pm 3,25$ e $6,51 \pm 2,78$ medicamentos, respetivamente). Um outro estudo realizado na Finlândia com 208 pacientes com média de idades de 84,60 anos, registou que 73% ($n=152$) fazia uso de

pelo menos um MPI, identificando o ácido acetilsalicílico e o pantoprazol, um IBP, como as substâncias ativas mais consumidas. Os autores sugeriram que a probabilidade de consumir MPI ficou aumentada com o aumento do número de medicamentos consumidos, sendo os indivíduos que consumiam MPI mais suscetíveis à polimedicação. Um outro trabalho realizado no norte da Suécia (n=428, com média de idades de $83,20 \pm 6,60$ anos) registou um consumo médio de $7,80 \pm 3,50$ medicamentos, identificando através da lista EU(7)-PIM que 40,90% (n=175) dos indivíduos apresentavam pelo menos um MPI na sua terapêutica. Nesse estudo, as classes mais prevalentes foram as dos sedativos e hipnóticos, assim como terapêutica cardíaca e fármacos para a obstipação. Do mesmo modo, também registou que quanto maior o número de medicamentos consumidos, maior o risco de prescrição de MPI. O estudo MultiCare, que decorreu na Alemanha, incluiu 3189 indivíduos, dos quais 59,30% eram do sexo feminino. A média de medicamentos por indivíduo era de $7,70 \pm 3,90$ medicamentos, sendo que a lista EU(7)-PIM detetou que 70,10% dos indivíduos incluídos no estudo consumiam MPI, sendo a média de consumo de $1,40 \pm 1,29$ MPI e identificou o omeprazol, um IBP, como o MPI com maior consumo (n=448, 14,00%). O estudo detetou ainda que as mulheres pareciam consumir mais MPI do que os homens, e que os indivíduos polimedicados com mais de sete medicamentos consumidos diariamente também apresentavam maior risco de consumir MPI. (54,86,89–91)

A justificação mais plausível para a discrepância de resultados encontrada na literatura pode residir no facto de cada um apresentar as suas especificidades: no caso da Croácia os idosos que participaram no estudo encontravam-se internados na unidade de medicina interna de um hospital, na Finlândia o estudo foi realizado com dados de uma farmácia comunitária, o estudo realizado na Suécia englobava idosos com demência internados no hospital enquanto o estudo MultiCare realizado na Alemanha tinha justamente como critério de exclusão idosos institucionalizados e considerou indivíduos com função cognitiva diminuída, encontrando uma associação entre esse facto e o uso de MPI em idosos com múltiplas patologias, ou seja, tal como definido pela lista EU(7)-PIM, os participantes não se encontravam institucionalizados, contrariamente ao presente estudo. Acresce ainda o facto de os estudos terem sido realizados em países diferentes, o que torna evidente que o número de MPI autorizados em cada um desses países é diferente, o que poderá influenciar os resultados. (86,89–91)

4.2.2. Medicamentos Potencialmente Inapropriados – Critérios NORGEP

Os Critérios NORGEP identificaram, nos 58 indivíduos, uma média de $3,07 \pm 2,16$ critérios para MPI. Considerando os indivíduos do sexo masculino ($n=25$), registou-se uma média de $3,16 \pm 2,43$ critérios e considerando os indivíduos do sexo feminino ($n=33$), registou-se uma média de $3,00 \pm 1,97$ critérios. O indivíduo com maior número de critérios para MPI apresentou uma terapêutica onde constavam oito critérios para MPI. Não se verificam diferenças estatisticamente significativas entre os grupos segundo o teste de *Mann-Whitney* ($U_{padronizado}=-0.143$; $p=0,886$) e segundo o coeficiente de correlação de *Spearman* existe uma correlação negativa fraca e não significativa entre o número total de critérios de MPI identificados pelos Critérios NORGEP e a idade ($R_{sp}=-0,039$; $p=0,771$).

Da amostra total de 58 indivíduos, 91,40% ($n=53$) faziam uso de pelo menos um MPI registado nos critérios NORGEP. Do total de indivíduos do sexo masculino ($n=25$), 16,00% ($n=4$) não consumiam nenhum MPI registado nos critérios NORGEP, 12,00% ($n=3$) faziam uso de um MPI, 20,00% ($n=5$) utilizavam dois MPI na sua terapêutica diária, 12,00% ($n=3$) tomavam três MPI, 4,00% ($n=1$) consumiam quatro MPI e 20,00% ($n=5$) apresentavam cinco MPI. Seis MPI foram identificados em 8,00% ($n=2$) dos indivíduos do sexo masculino, sendo que igual prevalência foi registada para o consumo de oito MPI (8,00%, $n=2$), o valor máximo de critérios para MPI registados pelos Critérios NORGEP na terapêutica realizada pelos indivíduos do sexo masculino da amostra considerada. No que concerne aos indivíduos do sexo feminino ($n=33$), 3,00% ($n=1$) não faziam uso de nenhum MPI, 30,30% ($n=10$) possuíam apenas um MPI, 12,10% ($n=4$) tomavam dois MPI, sendo que a mesma prevalência foi registada para o consumo de três MPI (12,10%, $n=4$), 24,20% ($n=8$) apresentaram quatro MPI na sua terapêutica, 3,00% ($n=1$) registaram cinco MPI, 9,10% ($n=3$) possuíam seis MPI e 6,10% ($n=2$) identificaram sete MPI, que é o máximo de MPI para este género na amostra considerada (Gráfico 4.6.).

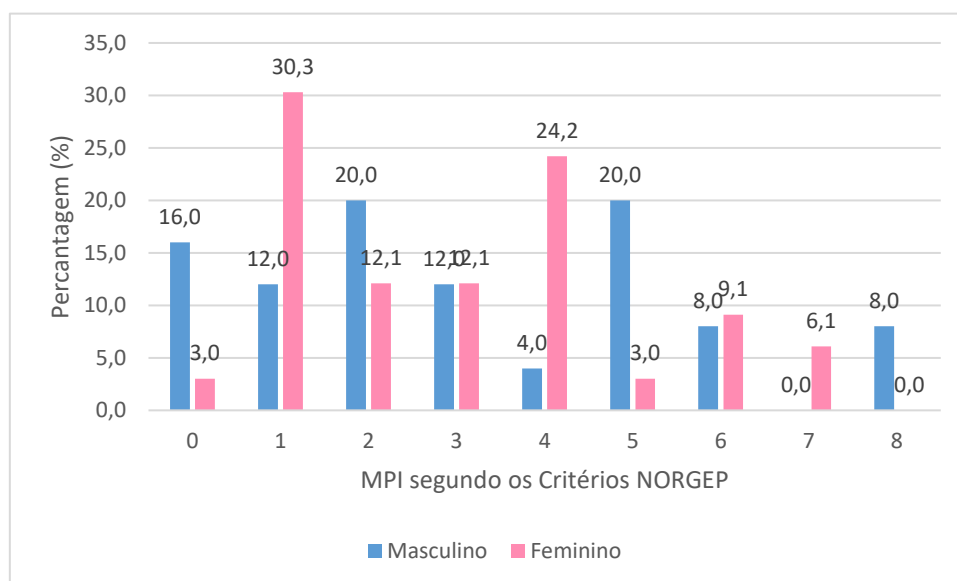


Gráfico 4.6. Distribuição, por sexo, da quantidade de MPI consumidos segundo os Critérios NORGEP.

Dos 34 critérios explícitos para identificação de MPI segundo os Critérios NORGEP, não foi observada expressão em alguns deles. Os critérios de “substância única” que correspondem a substâncias não comercializadas em Portugal (critérios 7, 8, 9 e 10) e o critério 6 que correspondem a uma substância ativa que não faz parte da terapêutica da amostra em estudo, bem como os critérios de “combinação” 12, 13, 14, 15, 16, 17, 21, 24 e 25, cujas combinações devem ser evitadas sempre que possível, também não apresentaram expressão uma vez que as respetivas combinações não estavam também prescritas para a amostra em estudo. Do mesmo modo, os critérios 29 e 34, que estão englobados nos critérios de “deprescrição”, cuja necessidade de uso contínuo deve ser avaliada, também não apresentaram qualquer prevalência (tabela 4.4.).

Os critérios de MPI mais prevalentes foram o critério 31 que integra os medicamentos para redução da pressão arterial (63,80%, n=37) sendo este o critério que apresentou maior expressão, e o critério 33 (25,90%, n=15) que diz respeito às estatinas. Estes dois critérios congregam substâncias que pertencem ao ATC C (sistema cardiovascular). Também substâncias do ATC N (sistema nervoso) apresentaram uma elevada expressão. Foram eles o critério 5 que se refere ao consumo de diazepam (8,60%, n=5) e o critério 11 (uso regular de hipnóticos – 15,50%, n=9), ambos critérios que se referem a substâncias únicas. O critério 23, um critério de combinação de substâncias pertencente ao ATC N, e que engloba o uso concomitante de três ou mais hipnóticos, também foi identificado em vários

indivíduos presentes no estudo (24,10%, n=14). Os restantes critérios que apresentaram maior prevalência pertencem aos “critérios de desprescrição” e são o critério 27, que engloba as substâncias consideradas antipsicóticos, consumidas por 30 indivíduos (51,70%), o critério 28 que diz respeito aos antidepressivos (22,40%; n=13) e o critério 30 que apresentou um consumo de 15,50% (n=9) e que se refere aos inibidores da anticolinesterase. Também estes critérios englobam substâncias que pertencem ao ATC N. Os dados da distribuição dos respetivos critérios, de todos os indivíduos e por sexo, encontram-se apresentados na tabela 4.4..

Tabela 4.4. Distribuição, de todos os indivíduos e por sexo, da quantidade de MPI consumidos segundo os Critérios NORGEP.

Legenda: NA – Não Aplicável

Critério MPI	MPI (%; n)		
	Total	Masculino	Feminino
1	1,70 (1)	0 (0)	3,00 (1)
2	3,40 (2)	0 (0)	6,10 (2)
3	3,40 (2)	8,00 (2)	0 (0)
4	3,40 (2)	4,00 (1)	3,00 (1)
5	8,60 (5)	16,00 (4)	3,00 (1)
6	NA	NA	NA
7	NA	NA	NA
8	NA	NA	NA
9	NA	NA	NA
10	NA	NA	NA
11	15,50 (9)	12,00 (3)	18,20 (6)
12	0 (0)	0 (0)	0 (0)
13	0 (0)	0 (0)	0 (0)
14	0 (0)	0 (0)	0 (0)
15	0 (0)	0 (0)	0 (0)
16	0 (0)	0 (0)	0 (0)
17	0 (0)	0 (0)	0 (0)
18	1,70 (1)	4,00 (1)	0 (0)
19	5,20 (3)	8,00 (2)	3,00 (1)

Tabela 4.4. (cont.) Distribuição, de todos os indivíduos e por sexo, da quantidade de MPI consumidos segundo os Critérios NORGEP.

Critério MPI	MPI (%; n)		
	Total	Masculino	Feminino
20	8,60 (5)	8,00 (2)	9,10 (3)
21	0 (0)	0 (0)	0 (0)
22	1,70 (1)	4,00 (1)	0 (0)
23	24,10 (14)	28,00 (7)	21,20 (7)
24	0 (0)	0 (0)	0 (0)
25	0 (0)	0 (0)	0 (0)
26	1,70 (1)	4,00 (1)	0 (0)
27	51,70 (30)	40,00 (10)	60,60 (20)
28	22,40 (13)	24,00 (6)	21,20 (7)
29	0 (0)	0 (0)	0 (0)
30	15,50 (9)	16,00 (4)	15,20 (5)
31	63,80; (37)	52,00; (13)	72,70; (24)
32	1,70; (1)	4,00; (1)	0 (0)
33	25,90; (15)	28,00; (7)	24,20; (8)
34	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Os Critérios NORGEP foram desenvolvidos especificamente para residentes de instituições com idade igual ou superior a 70 anos. Um estudo realizado na Noruega com 881 indivíduos (68,60%, n=604 do sexo feminino e 31,40%, n=277 do sexo masculino) com média de idades de 85,9 anos, apresentou uma média diária de 6,70 medicamentos por indivíduo, mas se forem também considerados os medicamentos administrados apenas quando necessário, essa média sobe para 9,70 medicamentos. Quanto aos MPI, 43,80% dos indivíduos consumia pelo menos um e considerando a medicação realizada apenas em caso de necessidade, ocorreu um aumento considerável para 69,90%, sendo este incremento justificado pela administração mais prevalente de analgésicos que combinam tramadol com codeína, AINEs, diazepam e o uso concomitante de três ou mais psicotrópicos. Do total de idosos institucionalizados que participaram no estudo, apenas 7,2% não consumiam nenhum MPI de acordo com os Critérios NORGEP. O estudo mostrou ainda que os

indivíduos do sexo feminino tinham mais probabilidade de receber MPI do que os do sexo masculino, provavelmente porque consumiam mais medicamentos. Estes dados foram consistentes com um outro estudo também realizado na Noruega em idosos no domicílio. Os autores, que consideraram uma amostra bastante representativa (n=445900) com consumo, em média, de 7 medicamentos diários, registaram que um em cada cinco indivíduos estava sujeito a polimedicação excessiva e referiram que 34,80% (n=155341) dos indivíduos receberam pelo menos um MPI. Assim, também este estudo revelou que as mulheres estão em maior risco de consumo de MPI uma vez que a prevalência foi de 39,30%, enquanto no sexo masculino foi de 28,50%. Estes autores fizeram ainda referência a outro aspeto relevante: o risco de consumo de MPI aumentou com o aumento do número de prescritores, ou seja, quanto mais prescritores, maior a prevalência de MPI consumidos. (66,92)

Um outro estudo também realizado na Noruega, com 11 254 idosos com idade igual ou superior a 65 anos, a receber serviços de enfermagem no domicílio (n=8268) e institucionalizados (n=2986) demonstrou que estes últimos eram, em média, mais velhos, com uma média de idades de 85,30 anos, enquanto os que recebiam os serviços no domicílio apresentaram uma média de idades de 83,00 anos. Estes indivíduos consumiam, em média, $5,70 \pm 2,60$ medicamentos, sem diferenças entre os grupos, e o estudo revelou que 26% consumiam pelo menos um MPI (31% em instituições e 25% em serviços de enfermagem no domicílio), sendo o critério mais prevalente o uso concomitante de três ou mais psicotrópicos (critério 23 – 18% para idosos institucionalizados e 9% para domicílio), que apesar de não ser o mais prevalente no nosso estudo, apresentou um consumo relativamente elevado (24,10%, n=14). Contrariamente aos outros estudos, este não mostrou correlação entre o número de medicamentos e a idade, mas houve correlação entre o número médio de medicamentos consumidos e o número de MPI. (93)

Um outro trabalho, realizado com indivíduos institucionalizados, com idade igual ou superior a 70 anos, comparou dados obtidos em 1997 (n=1470), 2005 (n=1123) e 2011 (n=1780), num total de 4373 indivíduos. O número médio de medicamentos passou de 4,70 em 1997 para 6,90 em 2011, apresentando em 2005 uma média de 6,0 medicamentos. Como já foi referido, a lista divide as substâncias em “substância única”, “combinações” e “desprescrição”, sendo que em todas as situações a prevalência aumentou de 1997 para 2011: de 36,80% para 39,50% na primeira situação, de 16,30% para 27,00% no segundo

caso e de 46,00% para 55,30% no caso de “desprescrição”, o que significa que a prescrição de MPI aumentou consideravelmente. Nos critérios de “substância única”, verificou-se um aumento do consumo de oxazepam (Critério 6) que era consumido por 0,50% (n=7) dos indivíduos em 1997 e por 1,60% (n=29) em 2011, verificando-se a mesma tendência com o zopiclone (Critério 7) cujo consumo passou de 0,10% (n=1) para 4,30% (n=76) e com o uso regular de hipnóticos (Critério 11) cujo consumo aumentou de 15,50% (n=228) para 30,40% (n=542), no mesmo período. No entanto, verificou-se uma diminuição no caso dos antidepressivos tricíclicos (Critério 2) onde houve uma diminuição de 5,80% (n=85) em 1997 para 1,30% (n=24) em 2011 e no consumo de diazepam (Critério 5) que passou de 4,90% (n=72) para 1,50% (n=27). Isto sugere uma alteração do consumo de benzodiazepinas de ação prolongada como o diazepam para o consumo de benzodiazepinas de ação curta como o oxazepam e o zopiclone. No que concerne às “combinações” verificaram-se alterações principalmente no uso concomitante de três ou mais psicotrópicos, cujo consumo aumentou consideravelmente pois em 1997 eram consumidos por 175 indivíduos (11,90 %) e em 2011 eram consumidos por 354 indivíduos (n=19,90%). A mesma tendência foi verificada para o critério 13 – varfarina + ISRS/IRSN – cujo consumo aumentou de 0,60% dos indivíduos (n=9) para 3,90% (n=69) e para o critério 26 - metformina + IECA/ARA II + diuréticos, onde houve um acréscimo de 0,10% dos idosos (n=1) para 1,20% (n=22). No caso dos critérios de “desprescrição”, registou-se um aumento muito significativo no consumo de estatinas (critério 33) que em 1997 eram consumidas por um idoso (0,10%) e em 2011 havia 201 indivíduos (11,30%) com estatinas na sua terapêutica. (94)

Um estudo realizado também ele na Noruega, incluiu 103 idosos institucionalizados, com uma média de idades de $83,20 \pm 9,50$ anos e um consumo médio de $10,90 \pm 4,30$ medicamentos. Nestes indivíduos foram identificados 113 MPI e uma média de $1,10 \pm 1,26$ MPI por indivíduo. Não foram encontradas diferenças entre os sexos, mas houve associação entre o número de medicamentos consumidos e o número de MPI. Dos critérios de substância única, o uso regular de hipnóticos (critério 11) foi o mais prevalente (n=24, 23,30%), enquanto nos critérios de combinação foi o uso concomitante de três ou mais hipnóticos (critério 23) que mais se destacou (n=8, 7,80%), e nos critérios de “desprescrição”, o uso de antidepressivos foi considerado em 27 indivíduos (26,20%), o que

confirmou que o uso de MPI é extenso em idosos institucionalizados. Este estudo excluiu os critérios de “desprescrição” 31 e 34 por serem inespecíficos. (95)

Como já referido, no nosso estudo, entre o número total de critérios de MPI identificados pela NORGEP e a idade, existe uma correlação negativa fraca e não significativa, mas no que diz respeito à correlação entre o número total de medicamentos consumidos e o número de MPI identificados pelos Critérios NORGEP, segundo o coeficiente de correlação de *Spearman* verificou-se uma correlação positiva moderada e significativa ($R_{sp}=0,569$; $p<0,001$), valores corroborados por estudos semelhantes anteriormente descritos.

A literatura mostra assim dados descritivos consistentes com os resultados obtidos, um valor médio de MPI semelhante, sem relação direta com o sexo dos utentes institucionalizados, mas com relação significativa com o número de medicamentos administrado. Considerando que esta lista foi desenvolvida especificamente para utentes institucionalizados, os Critérios NORGEP aplicados em indivíduos institucionalizados em Portugal parecem apresentar resultados conducentes com a literatura científica.

4.3. Medicamentos Potencialmente Inapropriados – Comparação das Listas

Como principal objetivo deste trabalho foi proposto realizar a comparação entre duas listas que identificam MPI. Ambas as listas foram desenvolvidas para identificar medicamentos potencialmente inapropriados em idosos. Contudo, a Lista Europeia de MPI, embora operacionalizada para Portugal, está adaptada apenas a idosos não institucionalizados. Por outro lado, os critérios NORGEP, apesar de não estarem operacionalizados para Portugal, foram desenvolvidos especificamente para idosos institucionalizados. É assim objetivo verificar se ambas as listas permitem identificar MPI em idosos institucionalizados e se existem diferenças nos resultados encontrados.

Uma vez que os critérios NORGEP identificam, para além de medicamentos isolados, associação de medicamentos que podem ser potencialmente inapropriados para idosos, para efeitos de valor da variável, e possíveis comparações, foi considerado o número de critérios positivos em cada indivíduo como o número de MPI possíveis de identificar.

Através da Lista Europeia foi possível identificar uma média de $2,31 \pm 1,76$ MPI, enquanto através dos Critérios NORGEP se identificou uma média de $3,07 \pm 2,16$. (Tabela 4.5.)

Segundo o teste de *Wilcoxon* verifica-se que existem diferenças estatisticamente significativas entre o número de medicamentos potencialmente inapropriados identificados pelos Critérios NORGEP e pela Lista Europeia ($W_{padronizado}= 2,639$; $p=0,008$).

Tabela 4.5. Número total de MPI, por sexo, identificados pela Lista Europeia e pelos Critérios NORGEP.

	Lista Europeia			Critérios NORGEP		
	Geral n=58	Masculino n=25	Feminino n=33	Geral n=58	Masculino n=25	Feminino n=33
Nº total de MPI						
Média ± DP	2,31 ± 1,76	2,36 ± 1,96	2,27 ± 1,63	3,07 ± 2,16	3,16 ± 2,43	3,00 ± 1,97
Mediana (AIQ)	2,00 (2)	2,00 (3)	2,00 (3)	3,00 (4)	3,00 (4)	3,00 (3)
AIQ	2	3	3	4	4	3
Mínimo; Máximo	0; 9	0; 9	0; 5	0; 8	0; 8	0; 7

Realizando a diferença entre o número de MPI identificados entre os critérios NORGEP e a Lista Europeia, verificou-se uma diferença média entre ambas de $0,76 \pm 2,011$ MPI (mediana=1; AIQ=3), ou seja, os Critérios NORGEP permitem identificar cerca de 1 MPI mais que a Lista Europeia. A diferença mínima foi de -4 MPI (1,7%; $n=1$) e a máxima $+6$ MPI (1,7%; $n=1$). Verificou-se que em 58,6% ($n=34$) dos indivíduos existiu uma diferença positiva entre o número de MPI identificado, ou seja, os critérios NORGEP identificaram mais medicamentos potencialmente inapropriados que a Lista Europeia (Tabela 4.6.).

Tabela 4.6. Diferenças entre o número de MPI identificados segundo os Critérios NORGEP e Lista Europeia.

Diferença NORGEP – EU(7) PIM List	% (n=)
Positiva	58,6 (34)
Neutra	15,5 (9)
Negativa	25,5 (15)

Analisando as diferenças entre as listas e o sexo, verificou-se que 60% ($n=19$) dos homens apresentavam diferenças positivas e 20% ($n=5$) apresentava diferenças neutras ou negativas. No caso das mulheres, 57,6% ($n=19$) apresentava diferenças positivas, 12,1% ($n=4$) não tinham diferença entre o número de MPI em ambas as listas e 30,3% ($n=10$)

apresentavam uma diferença negativa. Contudo, segundo o teste de qui-quadrado não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre ambas as variáveis ($p=0,558$).

Considerando que os Critérios NORGEP são aqueles que estão adaptados a pacientes institucionalizados, embora ainda não operacionalizado para Portugal, verificou-se que apenas em 6,9% (n=4) dos indivíduos não foi identificado nenhum MPI através deste método, enquanto a Lista Europeia identificou pelo menos um MPI. Inversamente, em 15,5% (n=9) dos indivíduos, os Critérios NORGEP permitiram identificar pelo menos um MPI enquanto a Lista Europeia não identificou nenhum MPI. Nas restantes situações (77,6%; n=45), ambas as listas identificaram MPI. Assim, podemos verificar que quando comparada com os Critérios NORGEP, a Lista Europeia tem uma sensibilidade de apenas 15% na identificação de MPI, em idosos institucionalizados.

Foram analisadas as diferenças positivas, negativas ou neutras, para os pacientes que administravam medicamentos dos ATC com maior prevalência de consumo entre os indivíduos da amostra, nomeadamente o ATC A, ATC B, ATC C e ATC N. Verificou-se que, em todas as situações, a diferença positiva entre o número de MPI identificado pelos critérios NORGEP e o número de MPI identificado pela lista europeia prevalecia, o que mostra uma vez mais que os critérios NORGEP poderão identificar mais MPI em idosos institucionalizados (Tabela 4.7.).

Tabela 4.7. Diferenças para os ATC mais prevalentes.

Diferença	Grupo ATC (%; n=)			
	ATC A (n=40)	ATC B (n=41)	ATC C (n=41)	ATC N (n=47)
Positiva	52,5; n=21	61,0; n=25	70,7; n=29	57,4; n=27
Neutra	15,0; n=6	12,2; n=5	14,6; n=6	19,1; n=9
Negativa	32,5; n=13	26,8; n=11	14,6; n=6	23,4; n=11

De entre os indivíduos que tinham prescritos medicamentos do ATC A, 52,5% (n=21) apresentaram uma diferença positiva entre os critérios aplicados para identificar MPI, ou seja, os Critérios NORGEP identificaram mais medicamentos que a Lista Europeia, ainda

que não necessariamente medicamentos deste grupo ATC. De igual forma, do total de indivíduos que administrava medicamentos do ATC B, 61,0% (n=25) apresentaram mais medicamentos MPI identificados pelos Critérios NORGEP. Para os pacientes que consumiam medicamentos do ATC C foi onde se verificou uma maior expressão de positividade dos Critérios NORGEP, uma vez que 70,7% (n=29) dos indivíduos tinham mais MPI identificados pelos Critérios NORGEP que pela Lista Europeia. Para os pacientes que tinham prescrição de medicamentos do grupo ATC N, os valores voltaram a ser semelhantes com 57,4% (n=27) indivíduos a apresentar uma diferença positiva.

Um estudo realizado na Noruega, em indivíduos hospitalizados, teve como objetivos verificar como a hospitalização afeta o número de MPI entre os idosos e comparar a identificação de MPI através da Lista EU(7)-PIM e NORGEP, não havendo conhecimento de outro estudo que tenha anteriormente comparado o consumo de MPI através destas listas. Da lista NORGEP foram aplicados 26 critérios correspondentes às substâncias simples e combinações, sendo excluídos todos os critérios de “desprescrição” por serem considerados mais relevantes em indivíduos institucionalizados, enquanto que na Lista EU(7)-PIM, dos 282 critérios, foram aplicados 263, sendo excluídos critérios que englobavam a duração do tratamento, critérios de doses de medicamentos não aplicáveis aos dados e critérios sem especificação de códigos ATC. (96)

Foram incluídos no estudo 715 pacientes internados, com média de idade de $82,50 \pm 7,80$ anos, dos quais 64,80% eram do sexo feminino. O tempo médio de dias de internamento foi $5,80 \pm 3,80$ dias, sendo que o número médio de medicamentos diários aumentou de $6,50 \pm 3,50$ medicamentos para $7,50 \pm 3,50$ medicamentos depois do internamento. A Lista EU(7)-PIM permitiu identificar que antes da hospitalização 446 (62,40%) indivíduos consumiam pelo menos um MPI, mas depois da hospitalização o número aumentou para 495 (69,20%), sendo que os grupos de ATC em que se verificou maior consumo foi nos ATC N05, principalmente zopiclone, no ATC C08 em que a nifedipina passou a ser mais consumida pelos indivíduos, no ATC B01, essencialmente no dipiridamol e no rivaroxabano. Já nos Critérios NORGEP não houve um aumento significativo: antes da hospitalização 357 (49,90%) indivíduos consumiam pelo menos um MPI, sendo que após a hospitalização apenas mais cinco indivíduos apresentaram consumo de pelo menos um MPI (n=362, 50,60%). Apesar de não haver diferenças muito significativas, os critérios em que se

verificou maior diferença foi no critério 11 (uso regular de hipnóticos), critério 19 (IECA/antagonistas do recetor da angiotensina II + diuréticos poupadores de potássio ou potássio), critério 22 (bisfosfonatos + IBP), critério 23 (uso concomitante de três ou mais psicotrópicos) e critério 24 (tramadol + ISRS). (96) Este incremento do consumo de MPI foi corroborado por outro estudo realizado também na Noruega (n=290 indivíduos com média de idades de $84,70 \pm 6,20$ anos), que identificou que antes da hospitalização o consumo médio de medicamentos era de $6,00 \pm 3,30$, aumentando para $9,30 \pm 3,80$ medicamentos após a alta, registando ainda um aumento no uso de MPI de 24,10% para 34,80% após o internamento, sendo o uso concomitante de três ou mais psicotrópicos o critério mais prevalente (critério 23). (96,97)

Importa referir que a identificação de MPI depende, obviamente, da ferramenta que se pretende aplicar. Embora, no estudo realizado na Noruega, a Lista EU(7)-PIM apresente maior sensibilidade, pode considerar-se que é menos específica do que ferramentas específicas para cada país, como é o caso da NORGEP e, portanto, permite identificar mais MPI. Esta evidência poderá estar relacionada com o facto de a Lista Europeia identificar certos MPI que na lista NORGEP não são considerados MPI como é o caso do dipiridamol, que foi muito prevalente na Lista Europeia mas que na Noruega não é considerado um medicamento inapropriado, pelo que estas diferenças entre países podem constituir explicações válidas para os resultados obtidos no estudo. (96)

Poucos são os trabalhos na literatura que apresentam resultados comparativos entre as listas utilizadas. O descrito anteriormente apresentou resultados que não são coincidentes com o presente trabalho, uma vez que os Critérios NORGEP permitiram identificar mais MPI do que a Lista Europeia, contrariamente ao descrito na literatura. As justificações mais prováveis para estas divergências podem estar relacionadas com o facto de se tratar de idosos institucionalizados e não de idosos hospitalizados e por terem sido realizados em países diferentes em que os medicamentos autorizados (e, portanto, contemplados em cada lista) são também eles diferentes. Além disso, há ainda a considerar que os Critérios NORGEP consideraram indivíduos com mais de 70 anos e este trabalho incluiu idosos a partir dos 65 anos. Para além disso, embora operacionalizada para Portugal, a Lista Europeia não está adaptada para idosos institucionalizados, critério de inclusão utilizado no presente estudo.

5. Conclusão

Com o envelhecimento, o aumento da esperança média de vida e a prevalência de comorbilidades e patologias nos idosos, surge a necessidade do uso de diversos medicamentos e como consequência a polimedicação. Aliado a isso e estando os idosos mais sujeitos a alterações farmacocinéticas, farmacodinâmicas e fisiológicas, torna-se necessário considerar o quadro clínico e as particularidades de cada indivíduo pois são mais propensos a interações medicamentosas, efeitos adversos, quedas e hospitalizações.

Dos resultados obtidos de uma amostra constituída por 58 indivíduos, institucionalizados numa ERPI, principalmente do sexo feminino (56,90%; n=33) com uma média de idades de $81,95 \pm 11,80$ anos, podemos concluir que:

1. Existia uma elevada prevalência de polimedicação (81%; n=47), nomeadamente de idosos que consumiam entre 5 e 9 medicamentos (56,90%; n=33), com uma média de $6,97 \pm 3,11$ medicamentos por indivíduo, um valor superior à média Europeia, ainda que pareça não existir uma correlação entre a idade e o número de medicamentos administrado;
2. Medicamentos pertencentes ao sistema nervoso (ATC N) foram os mais consumidos entre os idosos institucionalizados, com uma média de $2,38 \pm 1,18$ medicamentos por indivíduo, nomeadamente os medicamentos antipsicóticos (52%; n=30). Embora medicamentos pertencentes ao sistema cardiovascular (ATC C), trato gastrointestinal (ATC A) e sangue e órgão hematopoiéticos (ATC B) também registassem uma prevalência de consumo elevada;
3. Existe um elevado número de potenciais interações medicamentosas entre os idosos institucionalizados, consistente com a literatura, com uma média de $5,64 \pm 5,44$ potenciais interações por indivíduo. O número de medicamentos administrado pelos pacientes parece influenciar o número de potenciais interações medicamentosas;
4. Ambas as listas de identificação de medicamentos potencialmente inapropriados permitiram a identificação deste tipo de medicamentos. Contudo, os Critérios NORGEP parecem permitir a identificação de um maior número de MPI ($3,07 \pm 2,16$) que a Lista Europeia ($2,31 \pm 1,76$ MPI), com uma diferença estatisticamente

significativa. Em ambas as listas o número de medicamentos consumidos parece influenciar um maior número de MPI;

5. Ambas as listas identificaram pelo menos um MPI em 77,60% (n=45) dos indivíduos. Todavia os Critérios NORGEP parecem apresentar maior sensibilidade para MPI que a Lista Europeia.

O presente trabalho permitiu realizar a revisão da medicação de idosos institucionalizados, um desafio para os profissionais de saúde na prática clínica atual. A sua implementação através da análise de potenciais interações medicamentosas e de medicamentos potencialmente inapropriados parece ser uma boa ferramenta auxiliar, permitindo diminuir os problemas relacionados com medicamentos e os seus impactos nos idosos. As listas de critérios explícitos são ferramentas fulcrais na identificação de medicamentos potencialmente inapropriados e seria extremamente importante aplicá-las na prática clínica, de modo a reduzir a prescrição destes medicamentos.

Apesar de ainda não operacionalizados para Portugal, os critérios NORGEP parecem ser um instrumento sensível e viável a utilizar em idosos institucionalizados, comparativamente à Lista Europeia. Deverá assim operacionalizar-se estes critérios para Portugal, aumentando as ferramentas disponíveis para que os profissionais de saúde possam promover ainda mais um uso consciente do medicamento.

6. Limitações do Estudo e Perspetivas Futuras

O trabalho realizado apresentou uma amostra pequena (n=58) o que pode não ser representativo dos idosos institucionalizados na região do Algarve. Também se pode referir que algumas potenciais interações medicamentosas encontradas podem não ser concretas devido à necessidade de substituição de substâncias ativas na ferramenta utilizada. Esta necessidade prendeu-se com o facto de não existir atualmente nenhuma ferramenta que inclua a totalidade dos medicamentos comercializados em Portugal, sendo necessária a utilização de ferramentas online operacionalizadas principalmente para medicamentos comercializados nos Estados Unidos da América. Para além disso, a lista de Critérios NORGEP ainda não se encontra operacionalizada para Portugal, podendo os resultados obtidos estar enviesados. Contudo, muitos dos resultados e conclusões são coincidentes com a literatura encontrada.

Tendo obtido resultados que permitem concluir a aplicabilidade dos Critérios NORGEP em idosos institucionalizados e que esta poderá ser uma ferramenta de critérios explícitos útil na prática clínica, no futuro, esta ferramenta deverá ser operacionalizada para Portugal, através de consenso de especialistas.

7. Referências Bibliográficas

1. PORDATA - Indicadores de envelhecimento segundo os Censos [Internet]. [cited 2022 Mar 27]. Available from: <https://www.pordata.pt/Portugal/Indicadores+de+envelhecimento+segundo+os+Censos+-525>
2. Envelhecimento - Nações Unidas - ONU Portugal [Internet]. [cited 2022 Mar 28]. Available from: <https://unric.org/pt/envelhecimento/>
3. PORDATA - Indicadores de envelhecimento [Internet]. [cited 2022 Jul 21]. Available from: <https://www.pordata.pt/Portugal/Indicadores+de+envelhecimento-526>
4. European Commission [Internet]. Population projections 2008-2060. [cited 2022 Sep 3]. Available from: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/STAT_08_119
5. Silva C, Ramalho C, Luz I, Monteiro J, Fresco P. Drug-related problems in institutionalized, polymedicated elderly patients: opportunities for pharmacist intervention. *Int J Clin Pharm*. 2015 Apr 1;37(2):327–34.
6. Sousa S, Pires A, Conceição C, Nascimento T, Grenha A, Braz L. Polimedicação em doentes idosos: Adesão à terapêutica. 2011 [cited 2022 Apr 7]; Available from: <https://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/10838/10574>
7. Delara M, Murray L, Jafari B, Bahji A, Goodarzi Z, Kirkham J, et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Geriatrics* 2022 22:1 [Internet]. 2022 Jul 19 [cited 2022 Sep 10];22(1):1–12. Available from: <https://bmgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-022-03279-x>
8. Legislação aplicável às Respostas Sociais - Carta Social [Internet]. [cited 2022 Jul 21]. Available from: <https://www.cartasocial.pt/legislacao-aplicavel-as-respostas-sociais#pessoas-idosas>
9. Ministério da Solidariedade e da Segurança Social. Mar 21, 2012 p. 1324–9.
10. Estrutura Residencial Para Idosos - Manual de Processos-Chave [Internet]. [cited 2022 Dec 18]. Available from: https://www.seg-social.pt/documents/10152/13652/gqrs_lar_estrutura_residencial_idosos_Processos-Chave/1378f584-8070-42cc-ab8d-9fc9ec9095e4
11. Capacidade das Respostas Sociais - Carta Social [Internet]. [cited 2022 Mar 27]. Available from: <https://www.cartasocial.pt/capacidade-das-respostas-sociais>
12. Carta Social - Rede de Serviços e Equipamentos 2020 [Internet]. 2021 [cited 2022 Dec 20]. Available from: <https://www.cartasocial.pt/documents/10182/13834/csosocial2020.pdf/54b90a92-0a88-4d78-b99a-c53b7061fd0e>
13. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*

- [Internet]. 2004 Jan [cited 2022 Mar 14];57(1):6. Available from: /pmc/articles/PMC1884408/
14. Trifiro G, Spina E. Age-related Changes in Pharmacodynamics: Focus on Drugs Acting on Central Nervous and Cardiovascular Systems. *Curr Drug Metab*. 2011 Jul 25;12(7):611–20.
 15. Drenth-van Maanen AC, Wilting I, Jansen PAF. Prescribing medicines to older people—How to consider the impact of ageing on human organ and body functions. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Sep 10];86(10):1921–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcp.14094>
 16. Andres TM, McGrane T, McEvoy MD, Allen BFS. Geriatric Pharmacology: An Update. *Anesthesiol Clin* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 May 6];37(3):475–92. Available from: <http://www.anesthesiology.theclinics.com/article/S1932227519300370/fulltext>
 17. Turnheim K. When drug therapy gets old: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2022 May 6];38(8):843–53. Available from: www.elsevier.com/locate/expgero
 18. Shi S, Mörike K, Klotz U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2008 Feb 5 [cited 2022 May 6];64(2):183–99. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-007-0422-1>
 19. Corsonello A, Pedone C, Antonelli Incalzi R, Corsonello A, Pedone C, Antonelli Incalzi R. Age-Related Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Changes and Related Risk of Adverse Drug Reactions. *Curr Med Chem* [Internet]. 2010 [cited 2022 May 6];17:571–84. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/40692417>
 20. Shi S, Klotz U. Age-Related Changes in Pharmacokinetics. Vol. 12, *Current Drug Metabolism*. 2011.
 21. Giarratano A, Green SEL, Nicolau DP. Review of antimicrobial use and considerations in the elderly population. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2018 Apr 17 [cited 2022 May 6];13:657. Available from: /pmc/articles/PMC5909780/
 22. Bressler R, Bahl JJ. Principles of Drug Therapy for the Elderly Patient. *Mayo Clin Proc*. 2003 Dec 1;78(12):1564–77.
 23. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. *Rang & Dale Farmacologia*. 6ª edição. Elsevier; 2008.
 24. Turnheim K. Drug therapy in the elderly. *Exp Gerontol*. 2004 Nov 1;39(11–12):1731–8.
 25. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017 Oct 10;17(1).
 26. Hermann M, Carstens N, Kvinge L, Fjell A, Wennersberg M, Folleso K, et al. Polypharmacy and Potential Drug–Drug Interactions in Home-Dwelling Older People – A Cross-Sectional Study. *J Multidiscip Healthc* [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 11];14:589. Available from: /pmc/articles/PMC7955724/
 27. Hovstadius B, Petersson G. Factors Leading to Excessive Polypharmacy. *Clin Geriatr Med*. 2012 May 1;28(2):159–72.

28. Pazan F, Wehling M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *Eur Geriatr Med* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Apr 15];12(3):443. Available from: [/pmc/articles/PMC8149355/](#)
29. Rankin A, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Sep 3 [cited 2022 Jun 13];2018(9). Available from: [/pmc/articles/PMC6513645/](#)
30. Soler O, Barreto JOM. Community-Level Pharmaceutical Interventions to Reduce the Risks of Polypharmacy in the Elderly: Overview of Systematic Reviews and Economic Evaluations. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019 [cited 2022 Mar 27];10(APR). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31001117/>
31. World Health Organization. Medication Safety in Polypharmacy [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 14]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325454/WHO-UHC-SDS-2019.11-eng.pdf?ua=1>
32. Midão L, Giardini A, Menditto E, Kardas P, Costa E. Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. *Arch Gerontol Geriatr*. 2018 Sep 1;78:213–20.
33. Resnick B, Galik E, Boltz M, Holmes S, Fix S, Vigne E, et al. Polypharmacy in Assisted Living and Impact on Clinical Outcomes. *Consult Pharm* [Internet]. 2018 Jun 6 [cited 2022 Sep 3];33(6):321. Available from: [/pmc/articles/PMC6311411/](#)
34. Salih S bin, Yousuf M, Durihim H, Almodaimegh H, Tamim H. Prevalence and associated factors of polypharmacy among adult Saudi medical outpatients at a tertiary care center. *J Family Community Med* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2022 Jun 16];20(3):162. Available from: [/pmc/articles/PMC3957169/](#)
35. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug–drug interactions. <http://dx.doi.org/10.1517/147403382012631910> [Internet]. 2011 Jan [cited 2022 May 15];11(1):83–94. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14740338.2012.631910>
36. Bories M, Bouzillé G, Cuggia M, Corre P le. 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* [Internet]. 2021 [cited 2022 May 15];13(2):1–34. Available from: [/pmc/articles/PMC7919637/](#)
37. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *The Lancet*. 2007 Jul 14;370(9582):185–91.
38. Lund M, Petersen TS, Dalhoff KP. Clinical Implications of P-Glycoprotein Modulation in Drug–Drug Interactions. *Drugs* 2017 77:8 [Internet]. 2017 Apr 5 [cited 2022 Jun 13];77(8):859–83. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-017-0729-x>
39. Diesveld MME, de Klerk S, Cornu P, Strobach D, Taxis K, Borgsteede SD. Management of drug-disease interactions: a best practice from the Netherlands. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 May 15];43(6):1437–50. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11096-021-01308-0>

40. Koziolok M, Alcaro S, Augustijns P, Basit AW, Grimm M, Hens B, et al. The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions – A perspective from the UNGAP group. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019 Jun 15;134:31–59.
41. Yaheya M, Ismail M. Drug-Food Interactions and Role of Pharmacist. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2009;2(4).
42. Chen M, Zhou S yi, Fabriaga E, Zhang P hong, Zhou Q. Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: An update review. *J Food Drug Anal*. 2018 Apr 1;26(2):S61–71.
43. Asher G, Corbett A, Hawke R. Common Herbal Dietary Supplement—Drug Interactions - *American Family Physician* [Internet]. [cited 2022 May 18]. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2017/0715/p101.html>
44. Cascorbi I. Drug Interactions—Principles, Examples and Clinical Consequences. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2012 Aug 20 [cited 2022 Sep 3];109(33–34):546. Available from: </pmc/articles/PMC3444856/>
45. Simões PA, Santiago LM, Maurício K, Simões JA. Prevalence Of Potentially Inappropriate Medication In The Older Adult Population Within Primary Care In Portugal: A Nationwide Cross-Sectional Study. *Patient Prefer Adherence* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 1];13:1569. Available from: </pmc/articles/PMC6756837/>
46. Edwards I, Aronson J. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *The Lancet* [Internet]. 2000 [cited 2022 Jun 16];1255–9. Available from: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.464.7903&rep=rep1&type=pdf>
47. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clinical Medicine* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2022 Jun 16];16(5):481. Available from: </pmc/articles/PMC6297296/>
48. Zazzara MB, Palmer K, Vetrano DL, Carfi A, Graziano O. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. Vol. 12, *European Geriatric Medicine*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 463–73.
49. Lavan AH, O’Grady J, Gallagher PF. Appropriate prescribing in the elderly: Current perspectives. <http://www.wjgnet.com/> [Internet]. 2015 [cited 2022 Aug 16];4(2):193–209. Available from: <https://www.wjgnet.com/2220-3192/full/v4/i2/193.htm>
50. Curtin D, Gallagher PF, O’Mahony D. Explicit criteria as clinical tools to minimize inappropriate medication use and its consequences. *Ther Adv Drug Saf* [Internet]. 2019 Jan [cited 2022 Apr 25];10:204209861982943. Available from: </pmc/articles/PMC6378636/>
51. Pham C, Dickman R. Minimizing Adverse Drug Events in Older Patients - *American Family Physician* [Internet]. 2007 [cited 2022 Apr 25]. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2007/1215/p1837.html>
52. Moreira FSM, Jerez-Roig J, Ferreira LM de BM, Dantas AP de QM, Lima KC, Ferreira MÂF. Use of potentially inappropriate medications in institutionalized elderly: Prevalence and associated factors. *Ciencia e Saude Coletiva*. 2020 Jun 1;25(6):2073–82.
53. Thorell K, Midlöv P, Fastbom J, Halling A. Use of potentially inappropriate medication and polypharmacy in older adults: a repeated cross-sectional study. *BMC Geriatr* [Internet]. 2020 Feb 19 [cited 2022 May 30];20(1). Available from: </pmc/articles/PMC7032002/>

54. Smole V, Tomc HG, Kavčič A. Application of the 2015 Beers Criteria Operationalized for Portugal in Institutionalized Elderly: A Cross-Sectional Study. *Acta Med Port* [Internet]. 2021 Nov 2 [cited 2022 Jun 4];34(11):741–8. Available from: <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/13030>
55. Malakouti SK, Javan-Noughabi J, Yousefzadeh N, Rezapour A, Mortazavi SS, Jahangiri R, et al. A Systematic Review of Potentially Inappropriate Medications Use and Related Costs Among the Elderly. *Value Health Reg Issues*. 2021 Sep 1;25:172–9.
56. Corsonello A, Onder G, Abbatecola AM, Guffanti EE, Gareri P, Lattanzio F. Explicit Criteria for Potentially Inappropriate Medications to Reduce the Risk of Adverse Drug Reactions in Elderly People From Beers to STOPP/START Criteria. *Drug Saf*. 2012;35:21–8.
57. Cateau D, Bugnon O, Niquille A. Evolution of potentially inappropriate medication use in nursing homes: Retrospective analysis of drug consumption data. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2021 Apr 1;17(4):701–6.
58. Rodrigues DA, Herdeiro MT, Thurmann PA, Figueiras A, Coutinho P, Roque F. Operationalisation for Portugal of the EU(7)-PIM List for Identification of Potentially Inappropriate Medicines in Older Adults. *Acta Med Port* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 May 14];34(3):194–200. Available from: <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/13618>
59. Araújo NC, Silveira EA, Mota BG, Mota JPN, de Camargo Silva AEB, Guimarães RA, et al. Potentially inappropriate medications for the elderly: Incidence and impact on mortality in a cohort ten-year follow-up. *PLoS One* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Jun 1];15(10). Available from: [/pmc/articles/PMC7592782/](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242782)
60. Reis A, Freitas P. Prescrição inapropriada de medicamentos a idosos: análise dos critérios publicados de 2011 a 2016. 2018 [cited 2022 May 30];31–6. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/326433686>
61. Monteiro C, Canário C, Ribeiro MÂ, Duarte AP, Alves G. Medication Evaluation in Portuguese Elderly Patients According to Beers, STOPP/START Criteria and EU(7)-PIM List – An Exploratory Study. *Patient Prefer Adherence* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 1];14:795. Available from: [/pmc/articles/PMC7211315/](https://doi.org/10.2196/patient.13115)
62. Ordem dos Farmacêuticos. Ordem dos Farmacêuticos. Norma Geral para Preparação Individualizada da Medicação (PIM). [Internet]. 2018 [cited 2022 Jun 11]. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf
63. Newman T v., San-Juan-Rodriguez A, Parekh N, Swart ECS, Klein-Fedyshin M, Shrank WH, et al. Impact of community pharmacist-led interventions in chronic disease management on clinical, utilization, and economic outcomes: An umbrella review. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2020 Sep 1;16(9):1155–65.
64. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cited 2022 Mar 27]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
65. UpToDate [Internet]. [cited 2022 Mar 27]. Available from: <https://www.uptodate.com/>

66. Nyborg G, Brekke M, Straand J, Gjelstad S, Romøren M. Potentially inappropriate medication use in nursing homes: an observational study using the NORGEP-NH criteria. *BMC Geriatr* [Internet]. 2017 Sep 19 [cited 2022 May 13];17(1). Available from: [/pmc/articles/PMC5606129/](https://pmc/articles/PMC5606129/)
67. Brydges CR. Effect Size Guidelines, Sample Size Calculations, and Statistical Power in Gerontology. *Innov Aging* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2022 Sep 4];3(4). Available from: <https://academic.oup.com/innovateage/article/3/4/igz036/5560156>
68. PORDATA - Esperança de vida à nascença: total e por sexo (base: triénio a partir de 2001) [Internet]. [cited 2022 Sep 10]. Available from: [https://www.pordata.pt/Portugal/Esperan%C3%A7a+de+vida+%C3%A0+nascen%C3%A7a+total+e+por+sexo+\(base+tri%C3%A9nio+a+partir+de+2001\)-418](https://www.pordata.pt/Portugal/Esperan%C3%A7a+de+vida+%C3%A0+nascen%C3%A7a+total+e+por+sexo+(base+tri%C3%A9nio+a+partir+de+2001)-418)
69. Cestac P, Tavassoli N, Vellas B, Rolland Y. Improving Medication Use in the Nursing Homes: A European Perspective. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Jan 1;14(1):6–9.
70. Fahey T, Montgomery AA, Barnes J, Protheroe J. Quality of care for elderly residents in nursing homes and elderly people living at home: controlled observational study. *BMJ* [Internet]. 2003 Mar 15 [cited 2022 Aug 15];326(7389):580. Available from: <https://www.bmj.com/content/326/7389/580.1>
71. Finkers F, Maring JG, Boersma F, Taxis K. A study of medication reviews to identify drug-related problems of polypharmacy patients in the Dutch nursing home setting. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2022 Aug 15];32(5):469–76. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2710.2007.00849.x>
72. Caçador C, Teixeira-Lemos E, Oliveira J, Pinheiro J, Teixeira-Lemos L, Ramos F. The Prevalence of Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medications and Its Relationship with Cognitive Status in Portuguese Institutionalized Older Adults: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2022, Vol 19, Page 2637 [Internet]. 2022 Feb 24 [cited 2022 Aug 15];19(5):2637. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/5/2637/htm>
73. Carmona-Torres JM, Cobo-Cuenca AI, Recio-Andrade B, Laredo-Aguilera JA, Martins MM, Rodríguez-Borrego MA. Prevalence and factors associated with polypharmacy in the older people: 2006–2014. *J Clin Nurs* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Aug 15];27(15–16):2942–52. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jocn.14371>
74. Pereira KG, Peres MA, Iop D, Boing AC, Boing AF, Aziz M, et al. Polypharmacy among the elderly: a population-based study. *Revista Brasileira de Epidemiologia* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2022 Aug 15];20(2):335–44. Available from: <http://www.scielo.br/j/rbepid/a/HW5m6chDzrqRpMh8xJVvDrx/?lang=en>
75. Onder G, Project for the S, Liperoti R, Project for the S, Fialova D, Project for the S, et al. Polypharmacy in Nursing Home in Europe: Results From the SHELTER Study. *The Journals of Gerontology: Series A* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2022 Aug 13];67A(6):698–704. Available from: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/67A/6/698/583187>
76. Pedroso-Remelhe M, Amaral TF, Santos A, Padrão P, Moreira P, Afonso C, et al. Polymedication and its association with individual factors in Portuguese older adults—a

- cross-sectional study. *Porto Biomed J* [Internet]. 2022 May [cited 2022 Aug 15];7(3):e174. Available from: [/pmc/articles/PMC9257294/](#)
77. Advinha AM, de Oliveira-Martins S, Mateus V, Pajote SG, Lopes MJ. Medication regimen complexity in institutionalized elderly people in an aging society. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2014 Jun 7 [cited 2022 Oct 2];36(4):750–6. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11096-014-9963-4>
 78. Gomes D, Plácido AI, Mó R, Simões JL, Amaral O, Fernandes I, et al. Daily Medication Management and Adherence in the Polymedicated Elderly: A Cross-Sectional Study in Portugal. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020, Vol 17, Page 200 [Internet]. 2019 Dec 27 [cited 2022 Aug 16];17(1):200. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/1/200/htm>
 79. Medical treatment of benign prostatic hyperplasia - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Sep 11]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/medical-treatment-of-benign-prostatic-hyperplasia#H3926430930>
 80. Teichert M, van Puijenbroek E, Stricker BH. Contraindicated use of 5-alpha-reductase inhibitors in women. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 Sep 11];83(2):429–31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcp.13118>
 81. Kim DK, Lee JY, Jung JH, Kim JH, Hah YS, Hong CH, et al. Alpha-1 Adrenergic Receptor Blockers for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int Neurourol J* [Internet]. 2019 [cited 2022 Sep 11];23(1):56–68. Available from: <http://www.einj.org/journal/view.php?doi=10.5213/inj.1836188.094>
 82. Shetty V, Chowta MN, Chowta K N, Shenoy A, Kamath A, Kamath P. Evaluation of Potential Drug-Drug Interactions with Medications Prescribed to Geriatric Patients in a Tertiary Care Hospital. *J Aging Res* [Internet]. 2018 [cited 2022 Aug 31];2018. Available from: [/pmc/articles/PMC6198551/](#)
 83. Teka F, Teklay G, Ayalew E, Teshome T. Potential drug–drug interactions among elderly patients admitted to medical ward of Ayder Referral Hospital, Northern Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Res Notes* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2022 Sep 3];9(1). Available from: [/pmc/articles/PMC5009535/](#)
 84. Lao CK, Ho SC, Chan KK, Tou CF, Tong HHY, Chan A. Potentially inappropriate prescribing and drug-drug interactions among elderly Chinese nursing home residents in Macao. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2013 Jun 28 [cited 2022 Sep 3];35(5):805–12. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11096-013-9811-y>
 85. Plácido AI, Aguiar A, Piñeiro-Lamas M, Varallo F, Figueiras A, Herdeiro MT, et al. Assessment of Potentially Inappropriate Medications Using the EU (7)-PIM List, in a Sample of Portuguese Older Adults' Residents in Nursing Homes. *Risk Manag Healthc Policy* [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 18];15:1343. Available from: [/pmc/articles/PMC9289568/](#)
 86. Sönnnerstam E, Sjölander M, Gustafsson M. An evaluation of the prevalence of potentially inappropriate medications in older people with cognitive impairment living in Northern Sweden using the EU(7)-PIM list. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Aug 21];73(6):735. Available from: [/pmc/articles/PMC5423959/](#)

87. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2015 Jul 13 [cited 2022 Aug 20];71(7):861. Available from: /pmc/articles/PMC4464049/
88. Stojanović M, Vuković M, Jovanović M, Dimitrijević S, Radenković M. Potentially Inappropriate Medications in Belgrade, Serbia Nursing Home Residents: A Comparison of Two Approaches. *Eval Health Prof* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Aug 18];44(2):180–5. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0163278719900653?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
89. Mucalo I, Hadžiabdić MO, Brajković A, Lukić S, Marić P, Marinović I, et al. Potentially inappropriate medicines in elderly hospitalised patients according to the EU(7)-PIM list, STOPP version 2 criteria and comprehensive protocol. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2022 Aug 18];73(8):991–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-017-2246-y>
90. Krüger C, Schäfer I, van den Bussche H, Bickel H, Dreischulte T, Fuchs A, et al. Comparison of FORTA, PRISCUS and EU(7)-PIM lists on identifying potentially inappropriate medication and its impact on cognitive function in multimorbid elderly German people in primary care: a multicentre observational study. *BMJ Open* [Internet]. 2021 Sep 17 [cited 2022 Aug 28];11(9):50344. Available from: /pmc/articles/PMC8451296/
91. Bobrova V, Heinämäki J, Honkanen O, Desselle S, Airaksinen M, Volmer D. Older adults using multi-dose dispensing exposed to risks of potentially inappropriate medications. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2019 Sep 1;15(9):1102–6.
92. Nyborg G, Straand J, Brekke M. Inappropriate prescribing for the elderly - A modern epidemic? *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2012 Jul 15 [cited 2022 Aug 28];68(7):1085–94. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-012-1223-8>
93. Halvorsen KH, Granas AG, Engeland A, Ruths S. Prescribing quality for older people in Norwegian nursing homes and home nursing services using multidose dispensed drugs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2022 Aug 22];21(9):929–36. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pds.2232>
94. Halvorsen KH, Selbæk G, Ruths S. Trends in potentially inappropriate medication prescribing to nursing home patients: comparison of three cross-sectional studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 Aug 23];26(2):192–200. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pds.4142>
95. Halvorsen KH, Kucukcelik S, Garcia BH, Svendsen K. Assessing Potentially Inappropriate Medications in Nursing Home Residents by NORGE-PNH Criteria. *Pharmacy* 2019, Vol 7, Page 26 [Internet]. 2019 Mar 5 [cited 2022 Aug 25];7(1):26. Available from: <https://www.mdpi.com/2226-4787/7/1/26/htm>
96. Johansen JS, Halvorsen KH, Svendsen K, Havnes K, Garcia BH. The impact of hospitalisation to geriatric wards on the use of medications and potentially inappropriate medications - a health register study. *BMC Geriatr* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Aug 24];20(1). Available from: /pmc/articles/PMC7268415/

97. Bakken MS, Ranhoff AH, Engeland A, Ruths S. Inappropriate prescribing for older people admitted to an intermediate-care nursing home unit and hospital wards. *Scand J Prim Health Care* [Internet]. 2012 Sep [cited 2022 Aug 24];30(3):169. Available from: [/pmc/articles/PMC3443941/](#)