



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIA LUÍS MAZEDA PEREIRA

Polifarmacoterapia no Idoso

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA MARQUES VERÍSSIMO

FEVEREIRO/2021

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Polifarmacoterapia no Idoso

MARIA LUÍS MAZEDA PEREIRA¹

PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA MARQUES VERÍSSIMO²

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Hospital Distrital da Figueira da Foz - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Morada Institucional:

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Polo III
Azinhaga de Santa Comba, Celas
3000-548 Coimbra

Email:

marialuismp19@gmail.com

Coimbra, fevereiro 2022

ABREVIATURAS

AGS: American Geriatric Society

AINE: Anti-inflamatórios Não Esteróides

CDSS: *Clinical Decisions Support System*

CGAM: *Comprehensive geriatric assessment management*

CPSS: *Computerized Prescription Support System*

CPOE: *Computerized Provider Order Entry Systems*

DANTE: *Discontinuation of Antihypertensive Treatment in Elderly People*

DM: Diabetes Mellitus

EUA: Estados Unidos da América

FORTA, *Fit For Aged*

HTA: Hipertensão Arterial

IC: Insuficiência Cardíaca

MAI: *Medication Appropriateness Index*

MMSE: *Mini-mental State*

OMS: Organização Mundial da Saúde

PIM: Medicação Potencialmente Inapropriada

PIP: Prescrição Potencialmente Inapropriada

RAM: Reação Adversa a Medicamento

SENATOR: *Software ENgine for the Assessment & Optimization of drug and non-drug Therapy in Older peRsons*

SNC: Sistema Nervoso Central

START: *Screening Tool to Alert doctors of Right Treatments*

STOPP: *Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions*

Índice

ABREVIATURAS	3
RESUMO	5
ABSTRACT.....	6
INTRODUÇÃO	7
MATERIAIS E MÉTODOS	8
CAUSAS E FATORES DE RISCO.....	8
1. Envelhecimento e comorbilidades	9
2. Guidelines	10
3. Múltiplos prescritores	11
4. Género e status educacional	11
5. Hospitalização.....	12
6. Falta de evidência nas estratégias de «desprescrição».....	12
7. Cascata de prescrição	12
CONSEQUÊNCIAS	13
1. Interações medicamentosas	14
2. RAMs.....	15
3. Hospitalizações.....	18
4. Adesão terapêutica	19
5. Síndromes geriátricos	20
5.1 Polifarmacoterapia e Fragilidade.....	20
5.2 Polifarmacoterapia e sarcopenia	22
5.3 Relação da polifarmacoterapia e quedas.....	22
5.4 Estado funcional/capacidade física	23
5.5 Diminuição cognitiva e demência	23
6. Polifarmacoterapia potencialmente inapropriada	25
7. Polifarmacoterapia e mortalidade	26
Abordagem ao doente polimedicado	27
1. Revisão medicamentosa	28
1.1. Listas usadas na identificação de medicações potencialmente inapropriadas:	30
1.2 Outras estratégias:	32
2. Assegurar adesão à terapêutica	37
3. <i>Deprescribing</i>	38
3.1 Limitações na «desprescrição».....	40
CONCLUSÃO.....	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44

RESUMO

O envelhecimento demográfico na população mundial atravessa uma fase de rápido crescimento o que origina uma maior prevalência de patologias crónicas nos idosos, facilitando o surgimento de polifarmacoterapia neste grupo etário. A definição de polifarmacoterapia não é consensual entre os autores, debatendo-se entre definições quantitativas, consistindo na toma de 5 ou mais fármacos, ou qualitativas, polimedicação adequada ou inapropriada.

Os objetivos deste artigo de revisão consistem na avaliação dos fatores de risco e consequências desta problemática, assim como a abordagem do doente com polifarmacoterapia, através de estratégias e métodos de *deprescribing* que pretendem reduzir os riscos da polifarmacoterapia.

Existem múltiplos fatores de risco da polifarmacoterapia, destacando-se o envelhecimento e as comorbilidades, como a principal causa. O declínio funcional e orgânico associado ao envelhecimento condiciona o aparecimento de múltiplas patologias e síndromes geriátricas, que em conjunto aumentam o número de fármacos prescritos, adequada ou inapropriadamente.

A população geriátrica é mais suscetível e vulnerável a consequências da polimedicação devido à multimorbilidade e às alterações da farmacocinética e farmacodinâmica relacionadas com o envelhecimento. As interações medicamentosas, reações adversas, o aumento do número de hospitalizações e a falta de adesão à terapêutica constituem alguns destes resultados negativos. Ficou também evidente que a polifarmacoterapia originava um aumento da toma de medicação potencialmente inapropriada e aumento da taxa de mortalidade.

Na abordagem do doente polimedicado, existem várias estratégias, algumas já aplicadas na prática clínica, cujo objetivo é melhorar a gestão da prescrição e evitar a medicação potencialmente inapropriada. A revisão periódica do regime terapêutico e a «desprescrição» são essenciais para evitar reações adversas que possam comprometer a qualidade de vida e de saúde deste grupo populacional.

PALAVRAS-CHAVE: Polifarmacoterapia, idoso, população geriátrica, *deprescribing*, comorbilidades, medicação potencialmente inapropriada.

ABSTRACT

The demographic ageing of the world population is going through a big growth period which leads to a higher prevalence of chronic conditions in the elderly and, because of that, to a higher level of polypharmacy in the geriatric population. The definition of polypharmacy is still not unanimous among several authors, existing either quantitative, that consists in the concurrent use of 5 medications, or qualitative, which results in inappropriate or appropriate polypharmacy.

The aims of this study is to determine the issues surrounding polypharmacy, as the risk factors, the adverse outcomes and to discuss the strategies aimed at addressing polypharmacy in the geriatric population.

This review determined some of the most important risk factors of polypharmacy and it was found that ageing and comorbidity represents the main cause. Ageing results in functional and organic decline which leads to a higher number of chronic conditions and geriatric syndromes that increase the prescription of medication, appropriate or inappropriate.

The geriatric population is more vulnerable to adverse outcomes of polypharmacy. That is because aging brings about predictable physiological changes in the body that can result in differences in pharmacokinetic and pharmacodynamics of medications. Adverse drug reactions, increased risk of drug-drug interactions, decreased adherence to therapy and an increased risk of hospital admissions are some of the most common consequences of polypharmacy. It was perceptible the fact that polypharmacy is also associated to the increase of potentially inappropriate medication and mortality rate.

In the management of the elderly with polypharmacy are applied some strategies like drug regimen review and deprescribing, that are very important to increase the appropriate polypharmacy and decrease the adverse outcomes.

Key-words: polypharmacy, elderly/older adults, deprescribing, comorbidity, geriatric patients, Co-morbidity, potentially inappropriate medication

INTRODUÇÃO

O envelhecimento é uma realidade global, não só nos países desenvolvidos, mas também nos mais pobres. De acordo com a OMS, os idosos são o grupo etário com maior crescimento em termos de população e em 2050, dois bilhões (1 em cada 4) terão mais de 60 anos (1). Nas próximas décadas espera-se um aumento rápido do envelhecimento demográfico, ou seja, a proporção de idosos passará de 11,7% (em 2013) para 21,1% em 2050 (2).

O envelhecimento apresenta uma correlação com a multimorbilidade, já que as alterações fisiopatológicas inerentes a esse processo contribuem aparecimento de diversas patologias crônicas (3). No entanto, o avanço da idade relaciona-se também com condições não classificadas como doenças que apresentam um impacto na qualidade de vida e na esperança média de vida do idoso. A fragilidade, a sarcopenia, a caquexia são algumas destas condições, que contribuem para a deterioração do estado de saúde do idoso (4).

A polifarmacoterapia, pode ser definida pelo número de fármacos, ou seja, quantitativamente, pelo uso em simultâneo de cinco ou mais fármacos, algo não consensual entre os autores. Esta ausência de uniformidade relativamente à definição do termo baseia-se tanto no *cut off* do número de medicamentos como na determinação de uma definição quantitativa ou qualitativa (5). Reconhece-se que a definição quantitativa, ou seja, baseada no número de fármacos que o idoso toma é algo bastante enviesado, uma vez, que a população idosa apresenta mais comorbilidades que a população adulta, sendo assim previsível a toma de vários medicamentos (5).

A definição qualitativa baseia-se na distinção de polifarmacoterapia apropriada e inapropriada. A apropriada refere-se à toma de múltiplos fármacos necessários para o controlo das patologias do idoso, cujo benefício é superior ao risco em todas (6) e a inapropriada, assenta na toma ou prescrição de vários fármacos cujo risco é superior ao benefício (3).

A medicação é muito importante no tratamento das comorbilidades e no aumento do tempo de vida no idoso, sendo extremamente necessária, no entanto, o seu uso excessivo traz consigo uma série de consequências negativas para o seu consumidor (5).

Sendo os idosos aos grandes consumidores de medicamento é importante que haja um incentivo na otimização do seu tratamento, com auxílio geriátrico, assim como a

aplicação de medidas de «desprescrição» para reduzir os efeitos adversos associados à toma de múltiplos fármacos. Deste modo, a polifarmacoterapia é um problema global que tem vindo a agravar, sendo atualmente um dos maiores desafios da saúde pública. Os objetivos desta revisão são abordar as causas e consequências associadas a esta problemática, assim como apontar e descrever métodos de *deprescribing* que possam auxiliar a diminuir a polifarmacoterapia inapropriada.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para este artigo de revisão foram utilizados artigos obtidos na *Pubmed*, numa pesquisa feita em setembro de 2021, tendo sido incluídos os artigos publicados nos últimos seis anos, sendo atualizada posteriormente com artigos de interesse até dezembro de 2021. Assim, a partir desta pesquisa foram cuidadosamente selecionados os artigos com interesse e relevância para a compreensão do tema de Polimedicação no Idoso, principalmente quanto às suas causas, consequências e abordagem.

Na equação da pesquisa foi utilizada a linguagem controlada (MeSh), sendo empregues as seguintes palavras-chave: polypharmacy; elderly; inappropriate polypharmacy; deprescribing; geriatric; older adults;

Na pesquisa foram incluídos apenas artigos escritos em inglês e português, artigos de revisão narrativa e de revisão sistemática e artigos originais publicados nos últimos 6 anos e, a partir, dos títulos e resumos dos artigos foram sendo excluídos aqueles que não se adequavam.

Pontualmente foram utilizados artigos derivados de outras pesquisas, por se demonstrarem de extrema pertinência para o assunto tratado. Dos artigos selecionados foram incluídas 58 referências na elaboração deste trabalho.

CAUSAS E FATORES DE RISCO

É muito importante reconhecermos os fatores de risco que contribuem para a polimedicação para assim, conseguirmos identificá-los no futuro, removê-los (àqueles passíveis de o ser) e prevenir a prescrição inapropriada (10). Diversos autores classificam estes fatores em grupos, de modo, a categorizá-los. Uma das classificações

é a divisão em dois grupos, as causas relacionadas com o doente e as que se associam ao Sistema de Saúde.

No primeiro grupo podemos destacar o envelhecimento e multimorbilidade, fragilidade e incapacidade, patologias relacionadas com a saúde mental, a automedicação, entre outros. O segundo grupo engloba as falhas associadas aos registos médicos, a prescrição baseada em guidelines não adequadas, múltiplos prescritores, internamentos, entre outros (11).

Assim, independentemente destas classificações irei abordar mais pormenorizadamente as principais causas na polifarmacoterapia do idoso.

1. Envelhecimento e comorbilidades

No período pós-guerra, com as alterações evidentes ao nível da taxa de natalidade, começou a verificar-se a alteração no rácio entre jovens e idosos, ocorrendo um aumento significativo da população geriátrica. O aumento da esperança média de vida resultante dos avanços tecnológicos, melhoria da economia, melhoria dos cuidados de saúde e aparecimento de terapêuticas cada vez mais eficazes veio permitir melhorar o prognóstico das doenças crónicas e assim foi possível aumentar a longevidade (4).

O declínio funcional e orgânico associado ao processo do envelhecimento resulta no aparecimento, não só de patologias, como de síndrome geriátricas, ou seja, condições fisiopatológicas, como quedas, fragilidade, demência, incontinência, disfagia entre outros, que, na sua globalidade resultam numa perda da qualidade de vida, com perda da autonomia e diminuição da esperança média de vida (6). A existência de múltiplas comorbilidades é consequente do envelhecimento, estando presente 55 a 98% da população com mais de 55 anos, o que sugere uma clara correlação entre elas e a idade (4).

Para além do aumento da prescrição de novos fármacos para as patologias crónicas que surgem no idoso, os síndromes geriátricos são, também, alvo de tratamento farmacológico, resultando numa prescrição crescente de antipsicóticos, hipnóticos, antidepressivos, laxantes, entre outros. Assim, a soma da prescrição de fármacos para as síndromes geriátricas e patologias, como HTA, IC, DM, condicionam o aparecimento de polifarmacoterapia, que nem sempre é apropriada (6).

Foi realizado um estudo observacional em utentes com 65 ou mais anos de idade avaliados em consulta, com o objetivo de determinar os efeitos das variáveis

sociodemográficas e clínicas na polifarmacoterapia. Foram incluídos 225 pacientes e a polimedicação estava presente em 46,7% deles. Neste estudo, verificou-se que os fatores mais determinantes corresponderam à idade, número de patologias diagnosticadas, hospitalizações e número de prescritores (12).

2. Guidelines

Atualmente, reconhece-se que muitos fármacos e associações foram atribuídos inapropriadamente a doentes idosos, com base em guidelines com evidência para patologia única (6).

Os especialistas regem-se das indicações das guidelines para procederem ao tratamento das diversas patologias, pois estas baseiam-se na melhor evidência científica (6). Com os avanços tecnológicos, todos os anos, há novos fármacos a ser aprovados e, conseqüentemente, as guidelines vão sendo atualizadas com novas indicações para assistirem os especialistas no momento do tratamento (13).

A aplicação inapropriada de guidelines é uma das grandes causas de polifarmacoterapia. Isto deve-se ao facto da evidência destas orientações clínicas se basearem em ensaios clínicos randomizados, cujos participantes são doentes jovens e sem comorbilidades, sendo população geriátrica frequentemente excluída destes ensaios clínicos (1). Apesar dos ensaios clínicos randomizados providenciarem evidência da eficácia de um determinado fármaco, essa evidência não é completamente real noutro tipo de doentes, como os idosos, em que a farmacocinética e farmacodinâmica poderá estar alterada e com comorbilidades (14).

A população geriátrica requer maior atenção na prescrição de fármacos, uma vez que as alterações na farmacocinética podem resultar num prolongamento ou potenciação dos efeitos destes medicamentos, aumento do risco de interações farmacológicas e, por vezes, diminuição os efeitos do medicamento. Por isto, é importante haver uma inclusão deste grupo etário nos ensaios clínicos (6).

A terapêutica estabelecida, de acordo com as guidelines de prescrição, num doente com mais de 75 anos com asma, DM 2, doença coronária, síndrome das pernas inquietas, lombocitalgia consiste em 14 fármacos diferentes, o que consiste numa administração de 16 fármacos em 5 momentos diferentes do dia. Os esquemas terapêuticos são frequentemente complexos e difíceis de alcançar do ponto de vista cognitivo (4).

Assim, a prescrição em doentes idosos é difícil e desafiadora no que toca à função metabólica e fisiológica e não é suficientemente suportada por guidelines, devendo ser utilizadas com alguma precaução (4).

3. Múltiplos prescritores

A polifarmacoterapia inapropriada é mais comum em idosos que não apresentam um médico nos cuidados de saúde primários, quer isto dizer, que o seu seguimento é realizado por médicos especialistas para cada uma das suas patologias. Nestas situações, é mais frequente a ocorrência de erros, já que o prescritor especialista vai instituir o fármaco, sem muitas vezes fazer boa coordenação com os restantes fármacos (6).

A importância do médico de cuidados de saúde primários recai sob a otimização e revisão da terapêutica mais frequentemente, de modo a evitar RAMs, hospitalizações entre outras consequências inerentes à polimedicação inapropriada. No entanto, neste processo, torna-se também difícil o processo de remover determinados fármacos, prescritos por especialistas (15).

A revisão da terapêutica farmacológica feita pelo médico ocorre através do balanço entre o risco benefício de instituir ou retirar determinado fármaco, como irei abordar mais à frente na «desprescrição».

4. Género e status educacional

Nalguns estudos, verificou-se que o género feminino está associado a um maior risco de polimedicação. Alguns dos fatores que parecem contribuir para esta relação é o facto de existir um maior número de mulheres e que mais facilmente têm desequilíbrios cognitivos e funcionais devido à idade, já que apresentam uma esperança média de vida superior à dos homens (14). Em alguns estudos, o género feminino apresenta uma associação significativa com a prescrição inapropriada, já que as mulheres frequentam mais assiduamente os cuidados de saúde e apresentam mais comorbilidades psiquiátricas, o que se associa mais frequentemente a um maior número de fármacos prescritos (16).

Para além do género, o nível educacional foi também apontado como um fator. Num estudo, foram avaliados 1252 adultos com mais de 60 anos, através de informações

obtidas nos cuidados primários. O principal objetivo do estudo era reconhecer os fatores de risco passíveis de contribuir para uma prescrição inapropriada. Verificou-se que o nível educacional desempenhava um papel importante, o que sugeriu que o nível de atenção e expectativas do doente acerca do seu tratamento eram importantes para uma prescrição apropriada. Concluiu-se que doentes com nível educacional superior são mais ativos na comunicação médico doente e assumem um papel importante na sua prescrição (17).

5. Hospitalização

A hospitalização ocorre frequentemente nos doentes idosos, já que com as múltiplas comorbidades e medicamentos associados, podem ocorrer agudizações das suas patologias ou situações de novo, por exemplo, interações medicamentosas.

Estudos evidenciaram que as hospitalizações são uma causa importante de polifarmacoterapia, pois associam-se a um aumento dos medicamentos prescritos (10).

6. Falta de evidência nas estratégias de «desprescrição»

Existem algumas dificuldades no que toca à adoção da estratégia de «desprescrição» na abordagem do doente com polifarmacoterapia. Tal se deve às incertezas dos doentes relativamente à descontinuação da sua medicação, da sua relação com os médicos prescritores e muitas vezes, às dúvidas do prescritor em remover alguma medicação devido à pressão em atingir determinados objetivos terapêuticos e seguir métricas (13).

Os médicos consideram que ainda não existe forte evidência relativamente a suspender ou continuar determinados fármacos e, por isto, são relutantes em «desprescrever» medicamentos que, apesar de potencialmente prejudiciais, consideram adequados para os doentes idosos (18).

7. Cascata de prescrição

A cascata de prescrição inicia-se quando uma reação adversa de um fármaco (RAM) é interpretada, incorretamente, como um sintoma ou uma condição médica. Assim, um

novo fármaco é prescrito para tratar este novo sintoma, ou seja, origina uma prescrição inapropriada e desnecessária, que por si só, pode também ter reações adversas (19).

Podemos constatar este cenário quando prescrevemos um antipsicótico a um doente, é possível que este venha a experienciar manifestações extrapiramidais e, posteriormente, ser prescrito um anticolinérgico que por si pode ter também efeitos secundários. Assim, é importante, avaliar se determinados sintomas que o doente apresenta são consequência ou não dos fármacos prescritos e preferir a substituição do fármaco ao invés de tratar a RAM com outro fármaco (8).

CONSEQUÊNCIAS

O fármaco quando entra no nosso organismo passa por dois processos necessários para ocorrer a sua metabolização, e conseqüentemente o seu efeito, a farmacocinética (o que o organismo faz ao fármaco) e a farmacodinâmica (o que o fármaco faz ao organismo, ou seja, o seu efeito). Relativamente ao primeiro processo este corresponde ao estudo da absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos medicamentos (8).

As alterações fisiológicas que ocorrem ao nível da farmacocinética e farmacodinâmica relacionadas com o processo do envelhecimento, em associação às alterações patológicas relacionadas com as múltiplas morbilidades do doente, condicionam uma maior variedade e imprevisibilidade na resposta a esse medicamento (8).

Existe um elevado número de alterações ao nível destes processos que tornam os idosos mais suscetíveis a riscos associados à polifarmacoterapia. Uma das grandes alterações que condiciona um impacto importante é a redução do metabolismo hepático do fármaco, uma vez que, com o envelhecimento há uma diminuição da corrente sanguínea para o fígado assim como uma diminuição do tamanho hepático, o que pode condicionar uma maior concentração dos fármacos, com risco de reações adversas (8).

Com o envelhecimento a relação entre a massa muscular e adiposa diminui, e, por isto, a distribuição dos fármacos altera-se (19). A excreção dos medicamentos é também condicionada, já que, um idoso apresenta uma capacidade de *clearance* da creatinina diminuída, podendo haver dificuldade na eliminação de fármacos com excreção renal isolada (19).

Na farmacodinâmica também ocorrem alterações importantes, com o avanço da idade, a densidade de recetores e a sua capacidade de ligação ao fármaco pode estar alterada,

assim como a capacidade de sinalização das células. Estas alterações podem determinar uma maior suscetibilidade do idoso a fármacos que atuam ao nível do SNC, originando, tonturas, confusão, entre outros (14).

É evidente a associação da polifarmacoterapia a múltiplas consequências negativas, pois a combinação de todos os fatores descritos na farmacocinética e farmacodinâmica contribui para um maior risco de interações farmacológicas, reações adversas, hospitalizações, entre outros (20).

Wastesson et al. realizou uma divisão das consequências da polifarmacoterapia em 4 círculos. No círculo mais central (mais próximo da polifarmacoterapia) inserem-se as consequências relacionadas com os medicamentos, tais como interações farmacológicas, reações adversas entre outras. À medida que nos direcionamos para os círculos mais externos, as consequências podem-se relacionar com os mais internos (ex.: as interações medicamentosas podem levar a hospitalizações) e mais facilmente ser afetadas por fatores relacionados com a saúde (21). (Fig.1)

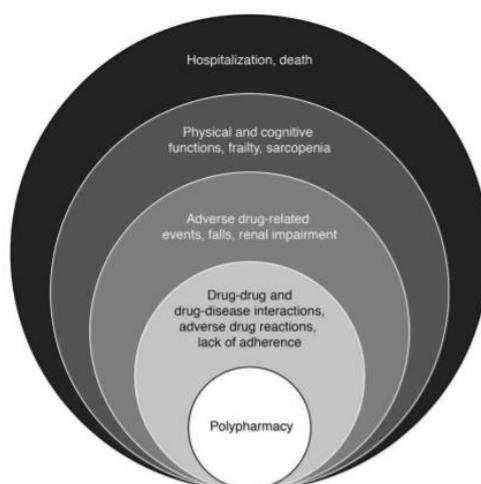


Figura 1 Classificação das consequências da polifarmacoterapia. Fonte: Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. Expert Opin Drug Saf. 2018;17(12):1185-96.

1. Interações medicamentosas

O risco de interações medicamentosas aumenta exponencialmente com o aumento do número de fármacos prescritos, ou seja, polifarmacoterapia é um fator de risco para estas interações (21).

Alguns estudos demonstraram correlação entre o número de fármacos e o risco de interações farmacológicas. Apesar de cada fármaco ser prescrito unicamente para tratar sintomas ou patologias, muitas vezes, induzem problemas e complicações em outras patologias devido a estas interações. Estas interações são mais frequentes nos idosos, uma vez que, apresentam um maior número de comorbilidades, com consequente complexidade terapêutica e, apresentam alterações ao nível da farmacocinética que podem contribuir para estas interações (14).

Num estudo realizado na Escócia, verificou-se que o número de fármacos de cada doente é o fator mais importante para originar interações farmacológicas. No grupo dos doentes que tomavam 15 ou mais fármacos diariamente, 85% apresentava um risco aumentado de interações medicamentosas, comparando com os 11% dos doentes que apenas tomava 2 a 4 fármacos (22).

Num estudo coorte na Malásia, com 1256 participantes com uma média de idades de 69 anos, tinha como objetivo avaliar a prevalência, fatores de risco e consequências da polifarmacoterapia. Concluiu que as interações medicamentosas apresentavam uma associação significativa com um aumento de morbidade e mortalidade na população geriátrica e foram identificadas como causas preveníveis de hospitalizações (23).

Guthrie et al. evidenciou que a prescrição de medicamentos aumentou exponencialmente com a evolução do tempo, através da avaliação de dados entre os anos de 1995 e 2010. Através desta análise pretendia avaliar a relação entre o número de fármacos prescritos e o risco de interações entre eles e, concluiu no caso de que a probabilidade de virem a ocorrer interações medicamentosas aumentou de 10,9%, 2 a 4 medicamentos prescritos, para 80,8%, nos doentes com 15 medicamentos prescritos (24).

2. RAMs

As reações adversas medicamentosas são definidas como uma resposta nociva, tóxica, indesejável e não intencionada de um agente terapêutico, que pode ou não ser expectável e pode ocorrer com dosagens profiláticas, diagnosticas ou terapêuticas. Não se incluem as falências terapêuticas, intoxicações ou overdose, mas os eventos adversos englobam todos os danos que resultam do uso de um fármaco (25).

As RAMs são comuns na prática clínica principalmente nos idosos que apresentam multimorbilidades e, por isso, se encontram com um regime terapêutico com múltiplos

fármacos. As alterações na farmacocinética, farmacodinâmica e a fragilidade que surgem com o envelhecimento contribuem para esta maior proporção de RAMs na população geriátrica (25).

As RAMs, por vezes, são mal interpretadas como novos sintomas ou patologias, principalmente quando não são esperadas, levando ao início de uma cascata de prescrição. Ou seja, as reações adversas podem surgir como consequência desta cascata como podem ser uma das causas (25).

O risco de RAM é de 15% quando o doente toma 2 medicamentos, de 58% com 5 medicamento e aumenta até 82% quando apresenta 7 ou mais medicamentos prescritos (26). Uma das possíveis causas para esta associação é o facto dos doentes apresentarem no seu regime terapêutico medicação potencialmente inapropriada (PIM), ou seja, fármacos que apresentam um maior risco que benefício para o doente (27).

Existe uma classificação das RAM em 6 tipos : tipo A relacionada com a dosagem, com baixa mortalidade e previsível, como por exemplo a ocorrência de hipotensão ortostática com antihipertensores; tipo B não são relacionadas com o efeito do fármaco ou com a dosagem, e são por isso incomuns e associadas a maior mortalidade; tipo C relacionadas com a dose acumulativa de uma terapêutica crónica; tipo D relacionada com o tempo do tratamento; tipo E relativa à descontinuação de um medicamento (síndromes de abstinência); tipo F que se relaciona com a falência da terapêutica (exemplo resistência a antibióticos) (25).

A maior parte das reações adversas que ocorrem na população geriátrica são do tipo A, tratando-se por isso da RAM previsível e mais comum de um determinado fármaco (28). No entanto, alguns ensaios clínicos de avaliação de reações adversas medicamentosas excluem idosos com comorbilidades do estudo. Assim, um fármaco, seguro para população jovem sem multimorbilidade, pode desencadear reações não previstas na população geriátrica e, por isto, a incidência de RAMs não é clara neste grupo etário (28).

Há evidência da associação entre o risco de RAMs e o sexo feminino, que aumenta ainda mais o risco. Uma explicação para esta diferença no género é o facto de existir uma maior proporção de mulheres a tomar medicamentos, devido a um maior número de incapacidades, bem como a diminuição da função cognitiva e funcional devido ao envelhecimento (14). Para além disto, o envelhecimento altera os níveis das hormonas sexuais e que contribui também para estas diferenças no género, já que as hormonas sexuais alteram a farmacocinética dos fármacos, competindo pelo seu transportador no sangue e tornando assim, as mulheres mais suscetíveis a RAMs (25).

Baruth et al. evidenciou que as RAMs estavam associadas a cerca de 40% das hospitalizações e, para além disto, demonstrou que os fatores mais associados ao aumento do risco destas reações adversas era o uso de 8 ou mais medicamentos, reações adversas prévias, alterações da função renal, índice de massa corporal baixa, patologias crónicas, idade superior a 85 anos e um número elevado de tomadas diárias (mais de 12) (19). Concluiu que o envelhecimento e a polifarmacoterapia eram importantes fatores para a ocorrência de RAMs (28).

Foi realizada uma revisão que avaliou 32 estudos de 12 países diferentes que incluía estudos prospetivos e retrospectivos e avaliavam a ocorrência de RAMs. Nestes estudos, era avaliado o número de RAMs que ocorriam durante o período de hospitalização, assim como o número de hospitalizações como consequências das reações adversas medicamentosas e, ainda, o número de RAMs que ocorriam durante um período de tempo. Verificou-se uma taxa de 3,6% à admissão e 10,1% de RAMs durante a hospitalização. Para além disto estimou-se que a população geriátrica apresentava o dobro do risco de reações adversas a fármacos em comparação com doentes jovens (29).

As classes farmacológicas mais frequentemente associadas a reações adversas são os antiagregantes plaquetários, diuréticos, AINEs e anticoagulantes (25). (Tabela 1). Verificou-se que as RAMs estavam associadas à baixa adesão terapêutica, insuficiente monitorização e ausência de revisão do regime terapêutico (25).

As reações adversas aos fármacos representam uma causa comum e evitável de aumento da mortalidade, morbilidade e custos de saúde (30). É evidente que a prescrição prudente é a chave para reduzir erros e diminuir a probabilidade de ocorrerem RAMs na população geriátrica, atendendo às vulnerabilidades, antecedentes pessoais e familiares. (28)

Medication/Dosage	Classification	Reason for Taking Medication	Adverse Effects
Atorvastatin 20 mg/1 tab at bedtime	Statin	Cholesterol	GI upset, headaches, myalgia, arthralgia, elevated serum transaminases, rhabdomyolysis with renal dysfunction, increased glucose, cognitive impairment
Fenofibrate 160 mg/1 tab once daily	Peroxisome proliferator alpha agonist	Cholesterol	Abnormal liver function tests, elevated CPK, rhinitis, myopathy, cholelithiasis, pancreatitis, increased BUN or creatinine
Lovaza 1 g Cap/2 capsules twice daily	Lipid-regulating agent	Cholesterol	Eructation, dyspepsia, rash, taste perversion, increased ALT, AST, LDL-C
Clopidogrel 75 mg/1 tab once daily	Platelet inhibitor	Blood thinner	Bleeding (may be fatal), epistaxis, hematuria, bruising, ulcers, rash, thrombotic thrombocytopenic purpura
Aspirin 81 mg/1 tab once daily	Antithrombotic	Blood thinner	GI upset/bleed, prolonged bleeding time, anaphylaxis
Nifedipine ER 30 mg/1 tab once daily	Calcium channel blocker	Blood pressure	Edema, headache, fatigue, dizziness, flushing, constipation, nausea, palpitations, muscle cramps
Atenolol 100 mg/1 tab at bedtime	Beta-blocker	Blood pressure	Heart failure, bronchospasm, bradycardia, heart block, dizziness, fatigue, fluid or electrolyte imbalance, hyperuricemia, orthostatic hypotension, GI upset, cold extremities
Lisinopril 40 mg/1 tab once daily	ACE inhibitor	Blood pressure	Headache, dizziness, cough, hypotension, chest pain, hyperkalemia, renal impairment, angioedema, liver dysfunction, blood dyscrasias
Furosemide 20 mg/1 tab once daily	Loop diuretic	Fluid pill	Excessive diuresis, fluid or electrolyte imbalance, GI upset, dizziness, vertigo, paresthesias, orthostatic hypotension, hyperglycemia, tinnitus, hearing loss, blood dyscrasias, renal calcification
Klor-Con 8 mEq/1 tab once daily	Potassium supplement	Potassium pill	Hyperkalemia, GI discomfort and irritation, diarrhea, rash
Cetirizine hydrochloride 10 mg/1 tab once daily	Antihistamine	Allergy pill	Drowsiness, somnolence, fatigue, dry mouth, pharyngitis
Allopurinol 100 mg/1 tab once daily	Xanthine oxidase inhibitor	Gout	Rash, GI disorders, acute gout, ecchymosis, fever, headache, hepatic necrosis, drowsiness, Stevens-Johnson syndrome, renal failure
Citalopram 10 mg/1 tab once daily	SSRI	Mood	GI upset, dry mouth, somnolence, insomnia, anorexia, sexual dysfunction, fatigue, dose-dependent QT prolongation, neuroleptic malignant syndrome
Baclofen 10 mg/½ tab three times a day	Gamma-aminobutyric acid-ergic agonist	Esophagus spasms	Transient drowsiness, confusion, dizziness, weakness, fatigue, headache, hypotension, seizures and hallucinations on abrupt withdrawal
Epitol 200 mg/1 tab once daily	Mood stabilizer/antiepileptic agent	Headache	Blurred or double vision, back and forth eye movements, confusion, agitation
Amitriptyline 10 mg/1 tab at bedtime	Tricyclic antidepressant	Esophagus spasms	Drowsiness, anticholinergic effect, CNS overstimulation, arrhythmias, stroke, coma, confusion, extrapyramidal symptoms, hypo- or hypertension, nausea, fatigue, headaches
Ferrous Sulfate 325 mg/3 times a day	Iron supplement	Anemia	Nausea, abdominal discomfort and pain, constipation, masks occult bleeding, black stools, stains teeth and dentures

Note: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BUN = blood urea nitrogen; CPK = creatine phosphokinase; GI = gastrointestinal; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol. Adapted from: Monthly Prescribing Reference (2013). <http://www.empr.com/>

Tabela 1 Lista de fármacos e potenciais reações adversas. Fonte: Alpert PT, Gatlin T. Polypharmacy in Older Adults. Home Healthc Nov. 2015;33(10):524-9; quiz 30-1

3. Hospitalizações

O risco de hospitalização não planeada aumenta com o número de medicamentos prescrito (21). Foi realizado um estudo coorte em doentes com mais de 65 anos, que foram observados durante cerca de 10 anos e foi demonstrada associação significativa

entre polifarmacoterapia e prescrição inapropriada com as admissões hospitalares (31). Num estudo italiano, associou-se o uso diário superior a 5 fármacos com um maior número de hospitalizações e numa revisão húngara, foi reportada uma prevalência de polifarmacoterapia superior em doentes admitidos no hospital por quedas (32).

A revisão sistemática de Wang et al., cujo objetivo era avaliar a associação entre a medicação ou padrões de prescrição com a hospitalização de residentes em cuidado continuados, demonstrou que 20 a 30% das admissões hospitalares em australianos com idade igual ou superior a 65 anos se deviam ao seu regime terapêutico farmacológico (33).

Foi realizado um estudo prospetivo de coorte, cujo objetivo era associar a polifarmacoterapia e sua complexidade terapêutica com o tempo de ocorrência da primeira hospitalização, número de admissões hospitalares e tempo total de internamento, num período de 12 meses. Os participantes deste estudo eram residentes de 6 instituições de cuidados continuados na Austrália. Verificou-se que os residentes hospitalizados tinham um maior número de medicamentos prescritos, concluiu-se que a polifarmacoterapia e a complexidade do regime terapêutico estão associadas a um maior número de hospitalizações (32). Existe um outro artigo que evidencia a associação significativa entre as hospitalizações não planeadas e a complexidade da terapêutica (34).

4. Adesão terapêutica

A adesão terapêutica é definida como a capacidade dos doentes em seguirem o esquema terapêutica prescrito pelo seu médico de cuidados de saúde primários ou especialista (30).

Uma pobre adesão à terapêutica é uma consequência importante da polifarmacoterapia. A adesão consiste no cumprimento do regime terapêutico individualizado, que é necessário para a estabilização das suas comorbilidades, no entanto, a prescrição de múltiplos fármacos com diferentes instruções pode inibir a adesão do idoso. Verificou-se que a taxa de não adesão à terapêutica aumenta até 79% com o aumento do número de fármacos prescritos e do número de tomas diárias (26). A diminuição da adesão à terapêutica está diretamente relacionada com um maior número de fármacos prescritos (21).

A falta de adesão à terapêutica deve-se, também a falhas na comunicação e compreensão, a barreiras sociais e culturais e a problemas financeiros (14). Em primeiro lugar, a ausência de instruções claras e capacitação do doente acerca do seu tratamento farmacológico, constitui um obstáculo à adesão ao tratamento pelo doente, principalmente se forem prescritos múltiplos medicamentos que o doente não sabe qual o seu efeito e as suas principais reações adversas (30). Em segundo lugar, estudos demonstram que à medida que a literacia em saúde por parte dos doentes diminui, aumenta a mortalidade, que, em parte se deve a esta ausência de adesão terapêutica. A baixa literacia em saúde relaciona-se com baixo nível educacional, barreiras linguísticas, problemas cognitivos, como a demência, entre outros (14).

A localização geográfica apresenta, também, um papel na adesão à terapêutica, uma vez que se associam a diferentes taxas de morbilidade e a status socioeconómicos distintos (35).

A ausência de adesão à terapêutica está associada a um aumento das complicações médicas, afetando a população geriátrica em termos de saúde e qualidade de vida, que conduzem a um aumento da taxa de mortalidade, tendo sido descrita que 125000 mortes por ano devido a esta problemática (26).

5. Síndromes geriátricas

Síndromes geriátricas como quedas, delírios, incapacidade cognitiva, hipotensão ortostática, incontinência, doença crónica, entre outros podem reduzir o benefício do tratamento médico e, por isso, aumentar o risco de RAMs e a taxa de prescrição inapropriada. Por exemplo, idosos podem sofrer de hipotensão ortostática e o uso de antihipertensores agravarem esta condição, podendo precipitar quedas. Também o tratamento da dor crónica com opióides se relaciona com delírio e incontinência (28).

5.1 Polifarmacoterapia e Fragilidade

A fragilidade é uma síndrome geriátrica complexa que está associada a um aumento de vulnerabilidade fisiológica a fatores exógenos. Representa um declínio fisiológico, que aumenta o risco de consequências adversas, sendo caracterizada pela diminuição da capacidade de adaptação a doenças agudas ou trauma, comparando com a população mais jovem. No entanto, apesar de se tratar de uma síndrome geriátrica, ser idoso não

é sinónimo de fragilidade pois alguns idosos permanecem vigorosos, independentemente da idade (30).

Para conseguirmos identificar e quantificar esta síndrome podemos utilizar 2 métodos que têm como objetivo avaliar a vulnerabilidade do idoso, o critério de Fried que define uma síndrome clínica, incluindo perda de peso, cansaço, diminuição da força de preensão, velocidade de marcha lentificada e níveis baixos de atividade física e o Índice de Fragilidade que avalia os défices de medidas como sintomas, sinais, patologias e incapacidades. Assim, no Index, quantos mais défices o idoso tem maior a probabilidade de ter fragilidade, ou seja, este método mede a fragilidade quantitativamente e não qualitativamente (36).

A relação entre a polimedicação e a fragilidade é difícil de estabelecer, pois apesar de ser evidente a sua associação, a sua relação de causalidade continua indeterminada. Verificou-se que vários estudos reportaram uma elevada probabilidade dos doentes com polifarmacoterapia desenvolverem fragilidade (36). Wang et al. indica que o número de fármacos, neste caso mais de 7, aumenta o risco de ter fragilidade (37). Reconhece-se que a fragilidade pode influenciar a farmacocinética, sobretudo o metabolismo e excreção, e também a farmacodinâmica dos fármacos, através do aumento da toxicidade e o risco de reações adversas medicamentosas (38). Estes fatores, por sua vez, podem levar a fragilidade (36).

A associação da fragilidade e polifarmacoterapia é complexa e bidirecional, ou seja, a fragilidade está ligada a um aumento de patologias crónicas e multimorbilidade levando a polifarmacoterapia. No entanto, a polifarmacoterapia é geralmente, reconhecida como o contribuidor major de fragilidade. Assim, a imposição de medidas de «desprescrição» foi recomendado como prevenção e abordagem terapêutica da fragilidade. Herr et al. demonstrou que polifarmacoterapia inapropriada e a fragilidade são dois fatores de risco independentes de mortalidade, mas a combinação de ambos multiplica o risco de mortalidade cerca de 6.3 vezes (36).

Koren et al. demonstrou que a fragilidade está associada a maiores taxas de polifarmacoterapia, maior uso de anticolinérgicos e efeitos sedativos e maior incidência e severidade de RAMs (30). Assim, apesar de várias revisões demonstrarem que a polifarmacoterapia e hiperpolifarmacoterapia (mais de 10 fármacos), serem mais comuns em doentes frágeis ainda não há qualquer evidência que demonstre que a redução da polimedicação possa diminuir a fragilidade (39).

5.2 Polifarmacoterapia e sarcopenia

O conceito da fragilidade foi associado com a sarcopenia, no entanto, é evidente que a fragilidade se relaciona principalmente com a redução geral nas reservas homeostáticas enquanto que a sarcopenia corresponde à perda de massa muscular. Ambos os conceitos são frequentemente manifestados clinicamente em doentes com diminuição da função física, como parte do processo de envelhecimento. Embora a sarcopenia seja incluída, muitas vezes, na definição de fragilidade, alguns autores tentaram avaliar a associação existente entre a polifarmacoterapia e a sarcopenia (21).

A sarcopenia é considerada uma síndrome geriátrica que afeta cerca de 10% dos idosos. Para além das alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento que contribuem para esta perda de massa muscular, existem algumas patologias endocrinológicas, neurológicas e inflamatórias que também podem contribuir (40).

Foi realizado um estudo coorte em doentes com idade compreendida entre 60 e 84 anos cujo objetivo era avaliar a possível associação entre esta síndrome geriátrica e a polifarmacoterapia. Concluiu-se que existia uma associação independente entre as duas, ou seja, apesar de se encontrar evidência da sua correlação não se identificou causalidade (40).

5.3 Relação da polifarmacoterapia e quedas

A polifarmacoterapia foi apontada como um fator de risco maior de quedas, cujo risco aumenta significativamente com o número de fármacos que o doente toma, independentemente da idade ou distúrbios pré-existentes. Os fármacos que apresentam maior associação a este risco são os diuréticos, as benzodiazepinas e os anticolinérgicos. Desta forma, quando é adicionado ou alterado um novo fármaco ao regime terapêutico, é muito importante avaliar a farmacocinética e farmacodinâmica do novo fármaco no idoso, para evitar a ocorrência de quedas, e consequentemente fraturas e morte (26).

Num estudo sueco, baseado em registos nacionais, verificou-se que o risco de quedas aumentava com o aumento do número de fármacos prescritos no regime terapêutico de cada doente (21). Num estudo longitudinal realizado em Inglaterra, a taxa de quedas era 21% mais elevada em idosos com polifarmacoterapia (5 ou mais). Idosos com hiperpolifarmacoterapia (maior ou igual a 10) estavam associados a um risco 50% mais elevado (41).

5.4 Estado funcional/capacidade física

A função física é muito importante para a independência e qualidade de vida dos idosos. A polifarmacoterapia foi associada a uma diminuição do status funcional na população geriátrica (21).

Foi realizado um estudo de coorte britânico, cujo objetivo era avaliar a relação entre a polifarmacoterapia e a locomoção através de medidas como marcha e marcha enquanto o doente falava. Assim, compararam-se os dois grupos, um grupo com doentes com múltiplos fármacos prescritos e outro grupo sem polifarmacoterapia. Avaliaram-se as diferenças relativamente à velocidade na marcha e marcha enquanto falava, ajustando-se a idade, sexo e nível educacional. Concluiu-se que existia uma associação entre a polifarmacoterapia e uma pior condição física, já que este grupo era mais lento, sendo apenas parcialmente explicado pelas suas comorbilidades (42).

Uma grande parte dos estudos de revisão revela uma associação entre a polifarmacoterapia e diminuição do *status* funcional, no entanto, deve ser denotado que é muito difícil estabelecer uma relação causal entre estes dois fatores, já que o estado de saúde geral está tanto associado à polifarmacoterapia como à capacidade física (21). A associação entre estas duas variantes é bidirecional. Os fármacos podem ter efeitos adversos que deterioram a capacidade funcional, como por exemplo, o uso de estatinas pode originar rabdomiólise e mialgias e diminuir a capacidade física do doente. Por outro lado, quanto menor é o estado funcional e o nível de atividade física, mais provável será a polifarmacoterapia, devido às consequências adversas do sedentarismo (2).

O estado funcional tem a capacidade de influenciar indiretamente a polifarmacoterapia, já que altera o risco de doenças crónicas e multimorbilidade, e diretamente por atuar como um preditor da condição clínica do indivíduo. Com o envelhecimento da população aumenta a incidência de polifarmacoterapia e o comprometimento da capacidade física, existindo uma associação bidirecional entre ambas. Estudos anteriores demonstraram que são preditoras uma da outra (2).

5.5 Diminuição cognitiva e demência

A demência é uma síndrome geriátrica complexa que inclui perda de cognição e declínio das capacidades mentais, tais como a aprendizagem, linguagem e inteligência. A polifarmacoterapia, especialmente a classe dos psicotrópicos e anticolinérgicos, foi

associada significativamente com o aumento da incidência de demência, mesmo após o ajuste da medicação potencialmente inapropriada (PIM) (21).

Foi realizado um estudo em idosos, no Japão, com 3000 participantes cujo objetivo era avaliar a relação entre a função cognitiva e a polifarmacoterapia. Para medir estas variantes, utilizou-se o Mini-Mental State (MMSE) e a toma de 6 ou mais fármacos como ponto de referência, respetivamente. Foi evidenciada a existência de associação entre ambas, após serem controlados fatores confundidores, como medicação psicotrópica. Concluiu-se que a diminuição da função cognitiva pode não ser provocada unicamente por determinadas classes de fármacos, mas também por possíveis interações e reações adversas que possam ocorrer entre outro tipo de fármacos (21). Idosos com diminuição da função cognitiva apresentam dificuldade em comunicar com os médicos e de compreender o seu plano de tratamento, o que pode resultar numa toma incorreta dos medicamentos e contribuir para potenciais RAMs (21).

Realizou-se um estudo prospetivo de coorte, cujo objetivo era avaliar a relação entre a polifarmacoterapia e a capacidade cognitiva e física, e verificou-se que a primeira estava associada a um *status* funcional e cognitivo mais pobre (43).

Noutro estudo, em contraste, avaliou-se a associação entre a polifarmacoterapia e o estado cognitivo através dos resultados do MMSE, e verificou-se que os mais baixos ocorreram naqueles que se encontravam a tomar mais de 10 medicamentos. Qualquer aumento no número de medicamentos prescritos aumenta o risco de RAMs e interações farmacológicas, muitas delas podendo levar a uma perda da capacidade cognitiva e física. Adicionalmente, a sensibilidade acrescida do organismo dos doentes aos fármacos, ou a desregulação do processo homeostático e metabólico com uma exposição prolongada à medicação. Isto pode originar uma acumulação dos efeitos negativos da medicação em fases mais tardias da vida (43).

Num estudo coorte longitudinal que decorreu num período de 12 anos, concluiu-se que o risco de demência aumenta com o maior número de fármacos, ou seja, esta associação é estatisticamente significativa, mesmo após o ajuste das comorbilidades e da prescrição inapropriada. Alguns estudos indicam que uma boa abordagem da polifarmacoterapia pode prever ou atrasar o desenvolvimento de demência (21).

Para testar a associação entre a polifarmacoterapia e a capacidade cognitiva, realizou-se um estudo coorte longitudinal em doentes institucionalizados, durante 1 ano. Verificou-se que existia um declínio da função cognitiva durante esse ano, existindo associação não só pela toma de múltiplos fármacos, mas também com a sua dose (44).

6. Polifarmacoterapia potencialmente inapropriada

O uso de medicação inapropriada é uma complicação major da medicina geriátrica., que está associado a alterações da farmacocinética, farmacodinâmica, adesão e RAMs.

As alterações da farmacocinética, como por exemplo a acumulação de fármacos no organismo que originam deterioração da função de diferentes órgãos e tecidos, aumentam a probabilidade de surgirem condições médicas que, eventualmente, dificultam a metabolização destas medicações (30).

Num estudo coorte, verificou-se que o aumento da toma de medicamentos estava associado a um potencial risco de medicação inapropriada, interações medicamentosas e aumento do uso dos cuidados de saúde. A medicação inapropriada e as interações medicamentosas foram associadas significativamente a um aumento da morbidade e mortalidade na população geriátrica, e são causas potencialmente evitáveis de hospitalizações (23).

Uma medicação é potencialmente inapropriada quando é prescrita sem claras indicações, quando não apresenta eficácia, a dose é incorreta para o doente, instruções difíceis e incompreendidas, e se associada a elevado custo quando comparado com alternativas com a mesma eficácia e segurança, ou seja, trata-se de toda a medicação cujo benefício ultrapassa o risco (13).

Cullinan et al. demonstrou que doentes que tomavam 6 fármacos tinham 3 vezes mais risco de ter prescrição de fármacos potencialmente inapropriados, do que aqueles que tinham menos que 6, evidenciando a correlação da polifarmacoterapia com o aumento de PIMs (28).

Em Hong Kong descobriu-se que 30-59% dos doentes idosos estão a tomar pelo menos uma medicação inapropriada, sendo claramente mais frequente na população geriátrica com polifarmacoterapia. Muitas vezes, é difícil medir o impacto de uma medicação inapropriada no estado de saúde do doente, pois podem surgir síndromes geriátricas que dificultam esta distinção. Mas reconhece-se que as medicações inapropriadas podem aumentar a incidência de reações ou eventos adversos com aumento da morbidade, hospitalização e custos de saúde (13).

O uso de medicação inapropriada é um problema de saúde pública e deve ser investigada a frequência na toma deste tipo de medicação pelos idosos através do uso dos critérios de beers, que abordarei mais à frente. Num estudo pretendeu-se

determinar a frequência do uso de medicação inapropriada pelos idosos em ambulatório e analisar-se o significado clínico. Identificou-se uma elevada frequência do uso de PIMs entre os idosos, cerca de 45% no Brasil, tendo sido evidenciada uma associação significativa entre a PIM e a polifarmacoterapia (45).

Assim, existem diversos métodos passíveis de ser aplicados na prática clínica e que auxiliam os médicos a detetar os PIMs, como é o caso do Critério Beers e o STOPP/START (Screening Tool of Older Person potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) (13). A revisão terapêutica é também um método importante na redução dos PIMs, como foi demonstrado em ensaios clínicos realizados em Residências/Lares de Idosos na Suíça, Irlanda do Norte e EUA, cujos doentes com revisões periódicas do regime terapêutico tinham menor proporção de PIMs (15).

7. Polifarmacoterapia e mortalidade

Avaliou-se a relação entre a polifarmacoterapia e a mortalidade e concluiu-se que a primeira está associada a um maior risco de mortalidade, enfatizando a necessidade de otimizar a terapêutica médica dos nossos doentes (21). No entanto, há autores que indicam que existem fatores de confusão associados a esta relação, pois os doentes com polifarmacoterapia apresentam maior número de patologias crónicas, o que, por si só é um fator de risco importante de mortalidade (21).

Para além disto, verificou-se que a fragilidade pode condicionar esta associação, já que doentes frágeis com polifarmacoterapia apresentam maior risco de mortalidade (6).

Pazan et al. evidenciou, também, a presença de uma associação significativa entre a mortalidade e a polifarmacoterapia. No entanto, tal como mencionado por outros autores, destacou que os doentes com polifarmacoterapia apresentarem maior risco de mortalidade devido a presença de múltiplas patologias crónicas. Assim, num estudo coorte coreano realizado recentemente, foram ajustadas as comorbilidades dos doentes e, mesmo assim, a polifarmacoterapia estava associada a um risco mais elevado de mortalidade (41).

O número de fármacos parece ter uma relação importante com o risco de mortalidade como foi evidenciado num estudo coorte que demonstrou que por cada medicamento adicionado, a mortalidade acrescia 3% (41).

Abordagem ao doente polimedicado

Nas últimas décadas, a população mundial passou por um período de alteração demográfica, resultando num aumento significativo de pessoas com 60 ou mais anos. (45). Com isto surge o aumento de comorbilidades e de fármacos prescritos, e consequentemente suas consequências. Bloomfield et al. mostrou que, nos EUA, mais de 40% da população com mais de 65 anos toma mais de 5 fármacos diariamente para controlar sintomas e prevenir complicações (46).

Os idosos com polifarmacoterapia apresentam uma elevada probabilidade de apresentarem medicamentos potencialmente inapropriados. Aproximadamente 6 a 7% das admissões hospitalares são provocadas por reações adversas farmacológicas e, nestas, 60% podiam ser prevenidas, caso a medicação fosse totalmente apropriada. É importante termos em conta que a prescrição medicamentosa na população geriátrica é uma tarefa difícil e desafiante. As comorbilidades, o número de medicamentos já prescritos e os fatores relacionados com o envelhecimento, como as alterações na farmacocinética e farmacodinâmica, os síndromes geriátricos, entre outros, tornam esta tarefa complexa (47).

O uso racional da medicação pela população idosa é essencial para evitar reações adversas que possam comprometer a qualidade de vida e de saúde deste grupo populacional. Políticas de saúde pública devem considerar as especificidades associadas ao envelhecimento e, providenciar medicamentos apropriados para a população geriátrica e evitar o uso de medicação inapropriada (45). Bloomfiel et al indica que cerca de metade dos doentes idosos com polifarmacoterapia estão a tomar 1 ou mais fármacos potencialmente inapropriados, ou seja, medicações duplicadas, doses erradas, ausência de indicação, entre outras. (46)

A «desprescrição» tradução do termo «deprescribing» em inglês, assenta num propósito extremamente importante, e revela a necessidade em anteciparmos os riscos dos regimes terapêuticos, controlando-os através de estratégias como a redução da dose ou remoção do fármaco do regime terapêutico do doente (48).

Durante mais de 30 anos, foram feitos esforços para tentar mitigar os efeitos adversos da polifarmacoterapia e medicação inapropriada. Inicialmente, as ferramentas na abordagem do doente polimedicado focavam-se em remover determinados medicamentos, que fossem consideradas problemáticas nos idosos. Isto evoluiu para estratégias como a revisão sistemática medicamentosa, guidelines, educação, «describing», entre outros, que avaliam e consideram as medicações de acordo com o

contexto do indivíduo, comorbilidades, status funcional, objetivos de tratamento e esperança média de vida (46).

A otimização do tratamento deve ser centralizada no doente, sustentada na evidência de medicamentos seguros e eficazes que assegurem os médicos a obter os melhores resultados possíveis (49). Na abordagem do idoso com polifarmacoterapia vou destacar estratégias importantes que devem ser aplicadas na prática clínica, e não apenas a «desprescrição».

1. Revisão medicamentosa

A revisão da medicação é algo imprescindível na abordagem ao doente com polifarmacoterapia, principalmente no doente idoso. Esta abrange várias fases, desde que os medicamentos são procurados até serem entregues, prescritos e administrados ao doente (47).

A revisão da medicação assegura-se que existe uma razão justificável e razoável para a prescrição de cada medicamento, e que esta otimizado até onde a evidência o permite. Isto inclui a paragem da toma de medicamentos que não apresentam qualquer benefício (*desprescribing*), os que estão a causar reações adversas e interações, ou aqueles sem indicação para a sua prescrição (25, 49).

Os regimes terapêuticos devem ser avaliados periodicamente e o *The National Service Framework for Older People* recomenda que se realize a revisão da medicação, pelo menos uma vez por ano, nos doentes com mais de 75 anos. Para aumentar a compliance do doente é importante haver uma boa comunicação com os diferentes prescritores e outros profissionais que apresentem um papel importante neste processo, como é o caso dos farmacêuticos. Estes podem detetar potenciais problemas no regime terapêutico e agir em conformidade (25).

A medicação potencialmente inapropriada, definida pelo aumento da razão risco/benefício, aumenta a taxa de mortalidade e eventos adversos. No entanto, não é só a medicação potencialmente inapropriada que provoca estas consequências, já que, existem diversos fármacos com elevada probabilidade de provocarem RAMs e que não se encontram na lista das principais medicações inapropriadas. A diminuição na adesão terapêutica e regimes terapêuticos complexos podem levar à ocorrência de RAMs, e por isto, as revisões terapêuticas são importantíssimas e devem ser personalizadas e individualizadas para cada doente (6).

Um estudo retrospectivo de coorte revelou que a revisão medicamentosa em idosos com polifarmacoterapia, em colaboração com uma equipa multidisciplinar, permitiu que ocorresse uma redução do número de medicamentos prescritos e da medicação potencialmente inapropriada e verificou-se ainda uma melhoria da adesão a guidelines (47).

A revisão da medicação deve ser considerada de acordo com o quadro ético deontológico. A relação médico-doente deve estar assente numa relação aberta, honesta e com boa comunicação, o consentimento informado deve ser mostrado aos doentes, incluindo uma explicação dos benefícios e potenciais riscos. Estes princípios estão escritos no código de conduta ética e trata-se do princípio da beneficência e o da não maleficência (48).

Vrdoljak et al. demonstrou a necessidade dos médicos prescritores questionarem alguns pontos a esclarecer antes de prescreverem determinados fármacos para prevenir a ocorrência de PIMs. Alguma dessas questões são as seguintes: O fármaco é mesmo necessário?; em que grupo farmacodinâmico se inclui e qual é o seu mecanismo de ação?; o que pretendo atingir com este medicamento?; como avalio a eficácia deste medicamento?; que dosagem devo prescrever e por quanto tempo?; escolhi o regime terapêutico mais simples?; avaliei a idade biológica e cronológica do doente antes de prescrever o fármaco?; poderá a doença, outros fármacos ou a idade do doente afetar a absorção, metabolismo e excreção do fármaco?; que possíveis efeitos adversos devo esperar?; entre outras? (50).

O'Mahony et al. demonstrou sete passos importantes na orientação do médico na revisão sistemática da medicação do doente idoso. Em primeiro lugar é necessário estabelecer objetivos, em segundo avaliar as necessidades, ou seja, qual o tratamento essencial, em terceiro avaliar quais os fármacos desnecessários, para os remover, em quarto verificar a eficácia da terapêutica (através da verificação do cumprimento dos alvos da terapêutica), em quinto é importante verificar a segurança da terapêutica, em sexto avaliar a eficiência de acordo com a relação custo/eficácia e por último avaliar quais as preferências do doente (48). Esta estratégia pode ser aplicada na prática clínica, funcionando como uma medida de auxílio dos médicos na revisão da medicação dos doentes.

1.1. Listas usadas na identificação de medicações potencialmente inapropriadas:

Relativamente às estratégias que podem ser usadas na revisão, existem algumas listas de potenciais fármacos inapropriados, que alertam os clínicos para os potenciais erros na prescrição do doente. Estes critérios são úteis quando os médicos revêm a medicação do doente. O critério de Beers e o critério STOPP/START são os mais usados na atualidade e existe ainda outro designado por STRIP (48).

O critério STOPP/START, atualizado em 2015, inclui a lista STOPP identifica possíveis fármacos ou combinações inapropriadas em idosos. A lista START contem 22 indicadores de potenciais omissões na prescrição dos idosos (48). Assim, o critério STOP/START destaca as circunstâncias clínicas em que é necessário abordar determinadas classes ou fármacos potencialmente inapropriados ou fármacos devem ser considerados. Por isto, este critério é mais relevante na prática clínica do que o de Beers (13). Ensaios clínicos randomizados onde se usou o critério STOP/START em cuidados agudos e crónicos demonstraram benefício na redução das quedas, delírio, tempo de internamento e nas visitas aos cuidados primários e urgência (48).

O critério de Beers, definido pela Sociedade de Geriatria Americana, foi formatado para ser aplicado na prescrição de doentes com mais de 65 anos em ambulatório, situações agudas e instituições, não incluindo os doentes hospitalizados, nem aqueles em cuidados paliativos. Trata-se de um critério publicado em 1991 que passou por várias revisões, tendo sido publicada a mais recente em 2019. Nesta versão, a lista de PIMs que devem ser evitados estão categorizados em cinco grupos - no primeiro grupo estão incluídos os fármacos e classes farmacológicas a evitar, no segundo os fármacos e classes farmacológicas a evitar em determinadas doenças ou síndromes, no terceiro encontram-se os fármacos que devem ser prescritos com cautela, no quarto são apresentadas as interações farmacológicas que devem ser evitadas e por último os fármacos que devem ser evitados ou com dose reduzida se o doente tiver doença renal (13).

O critério Beers apesar de ser considerado uma boa ferramenta no uso da revisão da medicação, apresenta falta de dados na prevenção de eventos adversos e só consegue detetar 25% de medicação inapropriada. O critério STOP pode detetar 35% da medicação inapropriada e um terço desta origina eventos adversos. Dados de estudos demonstraram que o critério STOP permite detetar possíveis eventos adversos determinantes de hospitalizações em idosos 2.8 vezes mais do que o critério de Beers. Alguns dos PIMs apresentados na lista de Beers não são comercializados em

determinados países, como é o caso da Indonésia, em que mais de 50% dos medicamentos nesta lista não estão disponíveis (51).

Vários autores mostraram que será necessário modificarem estas listas dos critérios de Beers e STOPP/START para que reflitam o tipo de medicamentos que existem nos diversos países. Nos estudos realizados com o critério Beers evidenciou-se uma média de toma de 8 medicamentos por dia, incluindo um PIM em 58% dos casos. E naqueles em que se usou o critério STOP/START demonstrou-se uma média de 8.9 medicamentos/dia e 42,8% apresentava uma ou mais prescrições potencialmente inapropriadas (PIP). A PIP mais frequente era a classe das benzodiazepinas, que apresenta uma média de uso de 19% nesta comunidade (52).

Herawati et al. destacou, após o ensaio clínico não randomizado num Hospital geriátrico na Indonésia, que o uso das listas do critério STOP permitiram prevenir eventos adversos de fármacos como as benzodiazepinas, antipsicóticos, anticolinérgicos e opióides, e melhorar as consequências clínicas no idoso, permitiu minimizar omissões de prescrição, problemas relacionados com os fármacos e PIMs (51).

Verificou-se através de alguns estudos que a revisão da medicação para além da redução da taxa de mortalidade e PIMs, também permitiu uma redução ao nível dos custos de saúde (46).

Com o objetivo de demonstrar a eficácia do critério STOPP/START de forma objetiva, utilizaram-se scores, como o Index de Medicação apropriada (MAI), o *GerontoNet* – que avalia o risco de RAMs em idosos - e o LOS, que estima o tempo de internamento no hospital devido a RAMs, para a comparação entre o grupo controlo e o de intervenção, no qual se aplicou o critério. Foi evidente que no grupo intervencionado se verificou uma melhoria até 2,8 vezes superior ao grupo controlo relativamente ao MAI e identificou-se melhoria quando se comparam os resultados de score GerontoNet. Verificou-se, também, que o score LOS era superior no grupo controlo, com uma média de 6,55 dias. Verificou-se que a redução de cada dia de internamento poupava 3% de todos os custos hospitalares. A redução do tempo de internamento é uma potencial estratégia para otimizar o consumo e reduzir os custos de saúde (51). Com esta análise objetiva destacou-se a eficácia do critério STOPP/STARTT na melhoria da adequação da medicação, da diminuição do tempo de internamento devido a RAMs e na diminuição do risco de RAMs.

Ibrahim et al. menciona num estudo que se compararam o grupo intervencionado e controlo, com estas listas de PIMs, e se verificou que o grupo de controlo apresentava um maior número de fármacos prescritos em relação ao intervencionado, durante 12

meses. Noutro estudo, identificaram-se diferenças ao nível das admissões hospitalares, que reduziram no grupo intervencionado (47).

Noutros estudos verificou-se que a aplicação do STOPP/START nas primeiras 48h de internamento de doentes idosos, após admissão hospitalar, melhorava significativamente a adequação da medicação dos doentes, um efeito mantido durante 6 meses após alta. Um ensaio clínico realizado em Residências de Idosos demonstrou que a aplicação deste critério também diminuiu o número de medicamentos diários, os custos mensais e incidência de quedas comparando com os cuidados farmacêuticos standartizados (53).

Zazzara et al. evidenciou na sua revisão narrativa a presença de outra lista, designada por FORTA, *Fit For Aged*, que representa uma lista de fármacos que foi desenvolvida num consenso de especialistas em Delphi, cujo objetivo é melhorar a prescrição adequada no doente idoso. A lista FORTA diferencia os fármacos que são prescritos cronicamente a doentes idosos de acordo com a segurança, a eficácia e se são adequados para a população geriátrica (25). Os fármacos são classificados como A (*absolutely*) quando são indispensáveis, B (*beneficial*) quando são benéficos, C (*careful*) quando a prescrição de um determinado fármaco pode ser evitada e D (*don't*) quando o fármaco deve ser definitivamente evitado. Alguns estudos evidenciaram que a lista FORTA apresenta um impacto significativo na melhoria da qualidade da medicação, na redução do risco de sobretratamento e subtratamento e na diminuição de reações adversas (25).

Alguns autores demonstraram que existe alguma relutância na aplicação destas listas na prática clínica, uma vez que, apesar de existir uma grande variedade de listas de medicações potencialmente inapropriadas não há nenhuma que englobe todos os fármacos mencionados nestas, tornando difícil a sua escolha (25). Nos doentes idosos, a grande maioria dos fármacos são potencialmente inapropriados se não foram prescritos de acordo com as alterações da farmacocinética e farmacodinâmica, por isto uma grande parte dos médicos não considera estas listas úteis, apesar da grande importância que têm na redução das consequências negativas (14).

1.2 Outras estratégias:

- *Softwares* – Programas/Sistemas computarizados

A implementação da informação clínica em *softwares* que suportem os médicos na revisão da medicação e «desprescrição» é algo que pode ser aplicado na prática clínica (54).

Foram desenvolvidos diferentes tipos de *software* para auxiliar os médicos no momento da prescrição e redução das reações adversas. O CDSS (*Clinical Decisions Support System*) e o *Computerized Prescription Support System* (CPSS) são dois tipos de programas informáticos que apresentam diferentes algoritmos para a identificação de PIMs, risco de doença iatrogénica, dosagem correta, interações farmacológicas e contraindicações a determinados tratamentos (25). Estas estratégias de revisão da medicação e *deprescribing* fornecem informações passivas e ativas através da forma de lembretes, alertas e guidelines. Apresentam o objetivo de auxiliar os clínicos nas decisões diagnósticas e terapêuticas (55).

Um ensaio clínico randomizado demonstrou que a utilização de CDSS foi eficaz na redução de associações medicamentosas indesejáveis e foi evidenciado noutro estudo que o mesmo programa apresenta impacto no auxílio na redução de possíveis eventos relacionados com fármacos (25). Alguns autores mencionam outro sistema informático, como é o caso do *Computerized Provider Order Entry Systems* (CPOE), que se trata de um programa que permite que os médicos introduzam ordens diretas no sistema, detetando os possíveis erros (25).

O SENATOR (*Software ENgine for the Assessment & Optimization of drug and non-drug Therapy in Older peRsons*) foi avaliado num ensaio clínico randomizado, cujo objetivo era obter a otimização das prescrições medicamentosas em idosos hospitalizados com multimorbilidade e polifarmacoterapia. A aplicação do critério STOPP/START no *software* origina um relatório que identifica as interações farmacológicas, interações fármaco-doença e indica recomendações não farmacológicas com o objetivo de reduzir os riscos (25).

Monteiro et al. realizou uma revisão sistemática com o objetivo de compreender o efeito das estratégias computadorizadas na redução de prescrições ou medicações potencialmente inapropriadas em doentes idosos. Concluiu que estas estratégias reduziram o número de PIPs e de PIMs (55). Noutro estudo abordado na revisão sistemática, evidenciou-se que o uso destas estratégias aumentava significativamente a participação do doente na tomada de decisão e melhorava a comunicação médico-doente (55).

Atualmente, reconhece-se a possibilidade de uma evolução rápida ao nível das estratégias e sistemas computadorizados, que pode melhorar a adesão dos clínicos à

revisão da medicação (19). No entanto, mesmo que venham a demonstrar um grande benefício, vai ser necessário investimento para a sua aplicação e clínicos treinados (53).

- *Choosing Wisely*

Choosing Wisely é uma plataforma online cujo objetivo é melhorar a comunicação entre médicos e doentes, para auxiliar os doentes na escolha do seu tratamento, de acordo com dados de evidência. Esta plataforma, fornece orientação na prescrição, por exemplo, para atingir objetivos mais conservativos na diabetes, evidencia que se deve evitar antibióticos na bacteriúria assintomática ou estimuladores de apetite na anorexia, entre outros exemplos. A lista *Choosing Wisely Campaign* sumariza a importância da revisão da medicação através da sua recomendação: «não prescreva novo medicamento sem antes rever a medicação já prescrita ao doente» (19).

- *The SIMPATHY Project*

The SIMPATHY Project (Stimulating Innovation Management of Polypharmacy and Adherence in the Elderly) iniciou-se em 2014 e incluiu 10 instituições de 8 países europeus, cujo objetivo é alertar e dirigir-se à polifarmacoterapia inapropriada e adesão à medicação nos idosos através do desenvolvimento de modelos e sistemas baseados na evidência (19). O projeto alerta quanto à necessidade em abordar a polifarmacoterapia inapropriada, desenvolve ensaios clínicos com o objetivo de demonstrar a importância da adesão à terapêutica, destaca estratégias a usar para atingir a adequação da polifarmacoterapia, tenta ultrapassar as barreiras à inovação, entre outros (56). As prioridades deste projeto é a segurança do idoso, otimização dos resultados da sua medicação e a disseminação das descobertas como um instrumento de orientação nas decisões terapêuticas (19).

- *Comprehensive geriatric assessment (CGA)*

Uma das grandes limitações de algumas estratégias mencionadas anteriormente é o facto de se focarem unicamente nas propriedades farmacológicas e não avaliarem a complexidade dos idosos. Esta abordagem avalia a preferência dos doentes, as prioridades clínicas e a esperança média de vida. Por esta razão, uma abordagem global e compreensiva em relação à população geriátrica foi criada para otimizar o tratamento

farmacológico e redução das reações adversas, designada por Comprehensive geriatric assessment (25).

A CGA é uma abordagem multidimensional e interdisciplinar baseada na evidência, que avalia as capacidades médicas, psicológicas e funcionais e cujo objetivo é desenvolver e integrar um plano de tratamento e cuidados. Os princípios da CGA incluem uma história compreensiva e uma avaliação multidisciplinar, culminando em objetivos para o seguimento dos doentes no presente e no futuro. Eles abordam cinco princípios no cuidado do idoso, o primeiro destaca as preferências do idoso, o segundo corresponde à abordagem complexa, o terceiro à abordagem farmacológica, o quarto à avaliação da cognição e o quinto à mobilidade (49).

Kojima et al. evidencia a necessidade do uso da CGA sempre que é preciso tomar decisões acerca de alvos e objetivos de tratamento, na escolha do tratamento e dos regimes para doentes idosos. A CGA requer não só a avaliação das condições médicas, mas também a avaliação da função cognitiva, nutricional, funcional e do ambiente em que vive. Trata-se de um método de avaliação essencial que melhora o prognóstico através da determinação do tratamento e diminuir as RAMs (6).

Um estudo com 834 doentes idosos frágeis avaliou o efeito do CGA nas reações adversas. Os autores demonstraram uma redução de 35% de RAMs graves e uso inapropriado de fármacos, sugerindo que uma avaliação sistemática que inclua listas da medicação do doente em combinação com a CGA é uma ferramenta fundamental na redução de reações adversas (25, 53).

A CGA é uma estratégia extremamente útil para definir as prioridades de tratamento e prevenir reações adversas na população geriátrica. Este processo é interativo e a chave para o seu sucesso é a revisão periódica e a coordenação para que o plano de cuidados obtido através da CGA se mantenha responsivo às necessidades do doente (49).

- MAI (*medication appropriateness Index*)

Apesar das listas de Beers e STOPP/SART serem importante estes critérios não substituem o julgamento e opinião criteriosa do médico, já que estas listas não conseguem ser individualizadas para cada doente, de acordo com as suas comorbilidades e preferências. No entanto, continuam a ser usadas para auxílio do médico no alerta às potenciais medicações inapropriadas (13).

A MAI publicado em 1992, é um score usado frequentemente para identificar os erros na prescrição. Inclui 10 itens que determinam o quão adequado é um determinado medicamento - indicação, eficácia, dosagem correta, interações farmacológicas, direção prática, interações fármaco-doença, duplicação, duração aceitável e despesa. Para cada um destes fatores vamos atribuir um «Sim» ou «Não», tendo em conta que cada «Sim» corresponde a 0 pontos e cada «Não» varia entre 1 a 3 pontos (dependendo da importância na abordagem da adequação de cada fármaco), soma-se e avalia-se o score total. Os resultados mais altos correspondem aos medicamentos mais inapropriados (13).

O score MAI foi avaliado de três formas distintas para verificar a sua aplicabilidade na abordagem do doente com polifarmacoterapia. Em primeiro lugar, avaliaram-se os dados dos estudos com base nas alterações MAI score e verificou-se maior redução na média das pontuações do MAI no grupo de intervenção do que no grupo controlo. Na segunda avaliação, verificaram-se os dados dos estudos após a intervenção que demonstrou que o score MAI era menor no grupo de intervenção. Na terceira, avaliou-se a relação entre o score de MAI com o número de prescrições potencialmente inapropriadas e verificou-se que a percentagem de PIPs reduziu em todos os domínios do score MAI no grupo de intervenção e só reduziu em alguns no grupo controlo (57).

Existem limitações na aplicabilidade desta estratégia, como é o caso de se tratar de uma avaliação centrada no doente, consumidora de algum tempo. Este score é subjetivo e esta dependente do julgamento do clínico, do seu conhecimento, experiência e atitudes e são menos confiáveis do que estratégias explícitas em estudos clínicos (11).

- *The Brown Bag Medication*

The Brown Bag Medication corresponde a uma estratégia de revisão que evidenciou uma redução da prescrição potencialmente inapropriada em estudos científicos. Esta abordagem implica que o doente, semestralmente, leve à consulta do seu médico de família toda a sua medicação, *in a brown bag*, incluindo a medicação prescrita por outros especialistas e outras, como suplementos, vitaminas (50). Assim, a revisão da medicação é facilitada através deste método, uma vez que uma grande proporção da população geriátrica não sabe explicar aquilo que toma diariamente.

2. Assegurar adesão à terapêutica

Os doentes idosos não gostam frequentemente de tomar medicamentos por múltiplas razões como a complexidade dos regimes terapêuticos, receios e ceticismo, principalmente quando são assintomáticos. Estes fatores afetam a adesão à terapêutica e os estudos sugerem que até 50% dos medicamentos prescritos podem não ser tomados pelos doentes idosos (22, 49).

A polifarmacoterapia é um fator de risco para a não adesão medicamentosa em doentes idosos, que tem vindo a ser conectado com maiores taxas de hospitalização, aumento dos custos de saúde e desperdício de medicamentos. A revisão farmacológica pretende melhorar a compreensão dos doentes relativamente ao seu regime terapêutico e aumentar a sua adesão. É importante haver uma boa adesão para se conseguir atingir a otimização do tratamento médico (48).

Existem dois tipos de não adesão terapêutica, a não intencional, devido fatores de esquecimento, falta de compreensão, problemas físicos ou devido à complexidade do regime, e a intencional, que surge quando um individuo decide não tomar a sua medicação como foi instruído. É considerado que uma pessoa tem adesão à terapêutica se a sua toma consiste em 80 a 120% da medicação prescrita durante um determinado período de tempo (58).

A otimização da comunicação médico doente e o encorajamento do doente em participar no seu tratamento, com a medição da tensão arterial ou da glicose pode melhorar esta adesão. A simplificação do regime terapêutico auxilia neste processo e deve ser mandatória sempre que possível (13, 22). Após hospitalizações há sempre mudanças ao nível da medicação e, para minimizar a discrepância é necessário explicar ao doente aquilo que mudou no seu regime terapêutico, explicando o porquê e, se possível, e manter uma vigilância telefónica (13).

A fraca adesão é geralmente multifatorial e por isso é necessário realizar-se uma abordagem multidimensional que inclua educação do doente, e suporte social. Verificou-se que a educação do doente, do seu cuidador e familiares acerca da sua medicação, indicações e reações adversas é eficaz na melhoria da adesão do doente (13).

Cross et al. evidencia intervenções/métodos usados para melhorar a adesão terapêutica e classifica-as de acordo com a sua intenção, se educacional ou comportamental. Nestas últimas incluem-se alarme, calendário, lembrete de calendário, etiquetas com letras grandes; mudança de embalagem; caixa de comprimidos com vários compartimentos, monitorização da adesão, lembretes (telefone, email) e simplificação

dos regimes. As estratégias educacionais podem ser direcionadas a grupos (familiares, grupos de suporte, cuidadores) ou a indivíduos, fornecidas pelos clínicos, enfermeiros, farmacêuticos entre outros profissionais de saúde (58). Concluiu-se nesta revisão sistemática que as intervenções comportamentais isoladas ou a associação destas com as educacionais melhoram a adesão à terapêutica. As intervenções educacionais isoladamente têm poucos efeitos ou nenhum, quando comparado com os cuidados banais, no aumento da adesão (58).

Os geriatras e os farmacêuticos devem trabalhar em conjunto com os clínicos para atingir objetivos, implementando os princípios de CGA, como o facto de se tratar de um método individualizado, ou seja, é centrado no doente (49).

3. *Deprescribing*

Deprescribing ou «desprescrição» foi designado como o processo supervisionado clinicamente de parar ou reduzir a dose de medicações quando apresentam riscos ou já não providenciam benefícios (46). O seu objetivo é reduzir a medicação desnecessária e potencialmente perigosa e melhorar os resultados terapêuticos (25).

A «desprescrição» é descrita como um processo centrado no doente que faz parte do *continuum* da prescrição adequada e foi promovido a estratégia na redução da polifarmacoterapia inapropriada e na melhoria dos resultados (22).

Halli-Tierney et al. indica que quando os clínicos aplicam a «desprescrição» como o início de uma intervenção terapêutica é imperativo incluir as perspetivas e os objetivos da terapêutica do doente ou do seu cuidador, incluindo como este vê a sua medicação, e as suas condições crónicas, expectativas e prioridades. Apenas um terço dos doentes discute com o seu médico as suas expectativas e receios relativamente ao seu estado clínico e regime terapêutico, no entanto, o doente considera mais facilmente a «desprescrição» se o seu médico o recomendar, dando ainda mais ênfase à necessidade de haver uma boa relação médico/doente (11).

Scott et al. sugeriu um processo de 5 passos para facilitar o processo da «desprescrição». Em primeiro lugar a revisão da medicação na qual vamos avaliar o risco global e risco de RAMs (segundo passo), verificar a relação risco/benefício (terceiro passo) e descontinuar aqueles fármacos cuja razão risco/benefício era elevada e aqueles que apresentaram RAMs tipo E (quarto passo). Por último, o quinto passo

indica a necessidade de haver monitorização periódica, para avaliar possíveis sintomas de abstinência, e para se avaliar a possibilidade de haver melhoria dos resultados (25). (Fig.2).

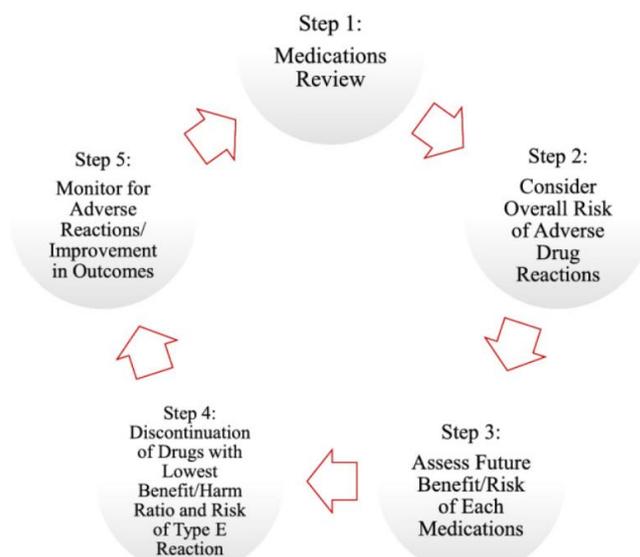


Figura 2 Processo de «desprescrição» representado em 5 passos. Fonte: Zazzara MB, Palmer K, Vetrano DL, Carfi A, Onder G. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. *Eur Geriatr Med.* 2021;12(3):463-73

Não se deve prescrever nem «desprescrever» sem avaliarmos a documentação do doente, relativamente ao seu diagnóstico, síndromes geriátricas, reações adversas prévias, revisão farmacológica e uma clara definição relativamente aos objetivos terapêuticos e prioridades clínicas (25). Os efeitos que se esperam quando se remove ou se reduz uma medicação devem ser discutidos com o doente e cuidadores, estes devem ser alertados para a possibilidade de virem a ter sintomas da abstinência do fármaco e deve-se assegurar que os fármacos que se removeram podem voltar a ser prescritos quando necessário assim como remoção dos medicamentos vai ser feita de forma gradual (48, 50).

Têm vindo a ser desenvolvidas guidelines, baseadas na evidência, para facilitar a aceitação e a adoção de programas de «desprescrição», nos sistemas de saúde, e, assim, auxiliar os médicos prescritores na revisão do regime terapêutico dos seus doentes (46). As guidelines destacam a importância de uma abordagem sistemática, centralizada no doente, considerando as suas opiniões e preferências na tomada de decisões (48).

Estas recomendações das guidelines pretendem orientar os clínicos em relação às razões pelas quais é necessário «desprescrever» e os seus benefícios, as instruções para o desmame, quando é obrigatório suspender a medicação, o período de monitorização e sintomas que se deve estar alerta, terapêuticas não farmacológicas para o tratamento desses sintomas e orientações para quando houver retoma dos sintomas (13).

Wong et al. evidencia que a abordagem multidisciplinar pode auxiliar o clínico neste processo, já que, assim ganha suporte de outros profissionais de saúde diminuindo a pressão sobre o tempo durante as consultas. Vários estudos evidenciaram o impacto positivo da participação do farmacêutico e enfermeiro neste processo, através de, por exemplo, identificarem dificuldades em adesão ao regime terapêutico e observarem e monitorizarem sintomas e RAMs, respetivamente (13).

Foi provado que a «desprescrição» sistemática e cuidadosa melhora a qualidade de vida e a função cognitiva e apresentam maior taxa de complacência nos idosos (50).

3.1 Limitações na «desprescrição»

Existem vários desafios na «desprescrição» e um dos mais importantes é a falta de tempo de consulta para o conseguir. As conversas com os idosos, seus cuidadores ou familiares é complexa, é necessário capacitá-los para permitir a compreensão da doença, tratamento e prognóstico dos doentes, explorando as suas dúvidas e receios. Só assim, é possível explicar e analisar, sintomas e regimes terapêuticos, evitando erros na prescrição e no consumo dos diferentes fármacos (13).

A maioria da população geriátrica apresenta múltiplos médicos prescritores devido às suas comorbilidades e a dificuldade recai sobre o médico que terá de rever a sua medicação e, eventualmente, «desprescrever» aqueles que forem desnecessários. Trata-se de um processo desafiante, uma vez que, nem o médico de família nem o especialista de outra área se sentem confortáveis em remover fármacos não prescritos pelos próprios (13, 46, 48). Para além disto, o médico prescritor é relutante na remoção de determinados fármacos devido à pressão em atingir determinados objetivos terapêuticos e seguir métricas (13).

Os doentes e cuidadores também têm um papel na falta de sucesso da desprescrição, já que se mostram relutantes em parar a medicação devido às suas perceções e ao receio em agravar o seu estado de saúde, ou medo de apresentarem sintomas de

abstinência, principalmente se tiverem más experiências na cessação de fármacos no passado (13). A sua relação com os médicos prescritores interfere também com a sua adesão a esta abordagem. É preciso realizar desmame da medicação com intervenções não farmacológicas, monitorização de sintomas que possam surgir após remoção do medicamento e garantir aos doentes ou cuidadores que as medicações descontinuadas podem voltar a ser iniciadas se for necessário (13).

O'Mahony et al. demonstrou na sua revisão sistemática que não se identificaram efeitos significativos na mortalidade após intervenções de «desprescrição» (48).

Os profissionais de saúde e os doentes devem estar alerta para as limitações das evidências para a «desprescrição». Há evidência de que a desprescrição é segura, mas existem algumas limitações quanto aos seus benefícios na qualidade de vida (48).

CONCLUSÃO

Esta revisão narrativa pretendeu demonstrar os diversos fatores de risco e consequências associadas à polifarmacoterapia na população geriátrica. A abordagem do doente polimedocado com a enumeração de estratégias e ferramentas importantes na otimização da terapêutica constituiu outro dos pontos principais desta revisão.

Atualmente espera-se um crescimento do envelhecimento demográfico ao longo das próximas décadas, aumentando a prevalência de polifarmacoterapia. Também as comorbilidades, os múltiplos prescritores, o baixo nível educacional e sexo feminino demonstraram estar associados ao aumento da taxa de polifarmacoterapia. O uso não criterioso de guidelines e a cascata de prescrição também evidenciaram impacto científico na prevalência da polimedicação no idoso.

O largo espectro de consequências negativas, que foi passível de associar à polifarmacoterapia, constitui uma importante preocupação ao nível da sociedade, devido ao seu crescimento. As reações adversas e interações medicamentosas, consequências da toma de medicações inapropriadas, aumentam o número de hospitalizações e a taxa de mortalidade. Evidenciou-se uma importante correlação entre a polifarmacoterapia e síndromes geriátricas, apesar de na maioria destas, não ser possível demonstrar uma relação de causalidade.

A polifarmacoterapia é complexa, pois apesar de extremamente necessária para o controlo de patologias crónicas, sintomas e redução da mortalidade, a toma de múltiplos fármacos em associação às alterações fisiológicas do envelhecimento, como a farmacocinética e farmacodinâmica, constitui um desafio à terapêutica farmacológica no idoso, sendo muito importante o balanço entre risco e benefício na prescrição de qualquer fármaco.

A otimização da terapêutica através da aplicação de estratégias e métodos distintos na revisão do regime terapêutico e o emprego da «desprescrição» diminui o risco de RAMs, interações farmacológicas e reduz a taxa de hospitalizações e mortalidade. O uso de listas de PIMs, como o critério de Beers e o de STOPP/START, na revisão da terapêutica de um doente idoso demonstrou ser benéfica na redução da prescrição de medicações potencialmente inapropriadas.

Também a utilização de estratégias individualizadas, tendo em conta a esperança média de vida e a fragilidade do doente e não apenas nos fármacos, melhorou a redução dessas prescrições, limitadas pelo julgamento criterioso do clínico. A complexidade do

regime terapêutico deve ser avaliada com o intuito de simplificar e melhorar a adesão do doente.

É importante que haja mais investigações acerca das estratégias utilizadas na abordagem do doente com polimedicação, no sentido de identificar benefícios científicos que auxiliem os clínicos no processo de revisão da medicação e da «desprescrição».

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mannucci PM, Nobili A, Pasina L. Polypharmacy in older people: lessons from 10 years of experience with the REPOSI register. *Intern Emerg Med*. 2018;13(8):1191-200.
2. Katsimpris A, Linseisen J, Meisinger C, Volaklis K. The Association Between Polypharmacy and Physical Function in Older Adults: a Systematic Review. *J Gen Intern Med*. 2019;34(9):1865-73.
3. Mortazavi SS, Shati M, Keshtkar A, Malakouti SK, Bazargan M, Assari S. Defining polypharmacy in the elderly: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2016;6(3):e010989.
4. Stegemann S. Towards better understanding of patient centric drug product development in an increasingly older patient population. *Int J Pharm*. 2016;512(2):334-42.
5. Hoel RW, Giddings Connolly RM, Takahashi PY. Polypharmacy Management in Older Patients. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(1):242-56.
6. Kojima T, Mizokami F, Akishita M. Geriatric management of older patients with multimorbidity. *Geriatr Gerontol Int*. 2020;20(12):1105-11.
7. Wooten JM. Rules for improving pharmacotherapy in older adult patients: part 1 (rules 1-5). *South Med J*. 2015;108(2):97-104.
8. Kim J, Parish AL. Polypharmacy and Medication Management in Older Adults. *Nurs Clin North Am*. 2017;52(3):457-68.
9. Pazan F, Kather J, Wehling M. A systematic review and novel classification of listing tools to improve medication in older people. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(5):619-25.
10. Jokanovic N, Tan EC, Dooley MJ, Kirkpatrick CM, Bell JS. Prevalence and factors associated with polypharmacy in long-term care facilities: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(6):535.e1-12.
11. Halli-Tierney AD, Scarbrough C, Carroll D. Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing. *Am Fam Physician*. 2019;100(1):32-8.
12. Santos-Pérez MI, Fierro I, Salgueiro-Vázquez ME, Gallardo-Lavado MDM, Sáinz-Gil M, Martín-Arias LH. A polypharmacy risk prediction model for elderly patients based on sociodemographic and clinical factors. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2018;56(12):577-84.
13. Wong CW. Medication-related problems in older people: how to optimise medication management. *Hong Kong Med J*. 2020;26(6):510-9.

14. Lucas C, Byles J, Martin JH. Medicines optimisation in older people: Taking age and sex into account. *Maturitas*. 2016;93:114-20.
15. Chen EYH, Wang KN, Sluggett JK, Ilomäki J, Hilmer SN, Corlis M, et al. Process, impact and outcomes of medication review in Australian residential aged care facilities: A systematic review. *Australas J Ageing*. 2019;38 Suppl 2:9-25.
16. Nothelle SK, Sharma R, Oakes A, Jackson M, Segal JB. Factors associated with potentially inappropriate medication use in community-dwelling older adults in the United States: a systematic review. *Int J Pharm Pract*. 2019;27(5):408-23.
17. Mino-León D, Sánchez-García S, Giraldo-Rodríguez L, Reyes-Morales H. Potentially inappropriate prescribing to older adults in ambulatory care: prevalence and associated patient conditions. *Eur Geriatr Med*. 2019;10(4):639-47.
18. Ailabouni NJ, Nishtala PS, Mangin D, Tordoff JM. Challenges and Enablers of Deprescribing: A General Practitioner Perspective. *PLOS ONE*. 2016;11(4):e0151066.
19. Baruth JM, Gentry MT, Rummans TA, Miller DM, Burton MC. Polypharmacy in older adults: the role of the multidisciplinary team. *Hosp Pract (1995)*. 2020;48(sup1):56-62.
20. Hsu HF, Chen KM, Belcastro F, Chen YF. Polypharmacy and pattern of medication use in community-dwelling older adults: A systematic review. *J Clin Nurs*. 2021;30(7-8):918-28.
21. Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(12):1185-96.
22. Cadogan CA, Ryan C, Hughes CM. Appropriate Polypharmacy and Medicine Safety: When Many is not Too Many. *Drug Saf*. 2016;39(2):109-16.
23. Lim LM, McStea M, Chung WW, Nor Azmi N, Abdul Aziz SA, Alwi S, et al. Prevalence, risk factors and health outcomes associated with polypharmacy among urban community-dwelling older adults in multi-ethnic Malaysia. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173466.
24. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med*. 2015;13:74.
25. Zazzara MB, Palmer K, Vetrano DL, Carfi A, Onder G. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. *Eur Geriatr Med*. 2021;12(3):463-73.
26. Alpert PT, Gatlin T. Polypharmacy in Older Adults. *Home Healthc Now*. 2015;33(10):524-9; quiz 30-1.
27. Santos AP, da Silva DT, dos Santos Júnior GA, Silvestre CC, Nunes MA, Lyra DP, Jr., et al. Evaluation of the heterogeneity of studies estimating the association

between risk factors and the use of potentially inappropriate drug therapy for the elderly: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(9):1037-50.

28. Cullinan S, O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S. Use of a frailty index to identify potentially inappropriate prescribing and adverse drug reaction risks in older patients. *Age Ageing*. 2016;45(1):115-20.

29. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf*. 2015;38(5):437-53.

30. Koren G, Nordon G, Radinsky K, Shalev V. Clinical pharmacology of old age. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(8):749-55.

31. Lu WH, Wen YW, Chen LK, Hsiao FY. Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: a retrospective cohort study. *Cmaj*. 2015;187(4):E130-e7.

32. Lalic S, Sluggett JK, Ilomäki J, Wimmer BC, Tan EC, Robson L, et al. Polypharmacy and Medication Regimen Complexity as Risk Factors for Hospitalization Among Residents of Long-Term Care Facilities: A Prospective Cohort Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(11):1067.e1-.e6.

33. Wang KN, Bell JS, Chen EYH, Gilmartin-Thomas JFM, Ilomäki J. Medications and Prescribing Patterns as Factors Associated with Hospitalizations from Long-Term Care Facilities: A Systematic Review. *Drugs Aging*. 2018;35(5):423-57.

34. Wimmer BC, Cross AJ, Jukanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, et al. Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(4):747-53.

35. Maffoni M, Traversoni S, Costa E, Midão L, Kardas P, Kurczewska-Michalak M, et al. Medication adherence in the older adults with chronic multimorbidity: a systematic review of qualitative studies on patient's experience. *Eur Geriatr Med*. 2020;11(3):369-81.

36. Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M, Casas-Herrero Á, Inzitari M, Martínez-Velilla N. The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(7):1432-44.

37. Wang R, Chen L, Fan L, Gao D, Liang Z, He J, et al. Incidence and Effects of Polypharmacy on Clinical Outcome among Patients Aged 80+: A Five-Year Follow-Up Study. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142123.

38. Herr M, Robine JM, Pinot J, Arvieu JJ, Ankri J. Polypharmacy and frailty: prevalence, relationship, and impact on mortality in a French sample of 2350 old people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(6):637-46.

39. Pazan F, Petrovic M, Cherubini A, Onder G, Cruz-Jentoft AJ, Denkinger M, et al. Current evidence on the impact of medication optimization or pharmacological interventions on frailty or aspects of frailty: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(1):1-12.
40. König M, Spira D, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Norman K. Polypharmacy as a Risk Factor for Clinically Relevant Sarcopenia: Results From the Berlin Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;73(1):117-22.
41. Pazan F, Wehling M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *Eur Geriatr Med*. 2021;12(3):443-52.
42. George C, Verghese J. Polypharmacy and Gait Performance in Community-dwelling Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(9):2082-7.
43. Rawle MJ, Cooper R, Kuh D, Richards M. Associations Between Polypharmacy and Cognitive and Physical Capability: A British Birth Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(5):916-23.
44. Vetrano DL, Villani ER, Grande G, Giovannini S, Cipriani MC, Manes-Gravina E, et al. Association of Polypharmacy With 1-Year Trajectories of Cognitive and Physical Function in Nursing Home Residents: Results From a Multicenter European Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(8):710-3.
45. Lopes LM, Figueiredo TP, Costa SC, Reis AM. Use of potentially inappropriate medications by the elderly at home. *Cien Saude Colet*. 2016;21(11):3429-38.
46. Bloomfield HE, Greer N, Linsky AM, Bolduc J, Naidl T, Vardeny O, et al. Deprescribing for Community-Dwelling Older Adults: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2020;35(11):3323-32.
47. Hasan Ibrahim AS, Barry HE, Hughes CM. A systematic review of general practice-based pharmacists' services to optimize medicines management in older people with multimorbidity and polypharmacy. *Fam Pract*. 2021;38(4):509-23.
48. O'Mahony MS, Parbhoo A. Deprescribing in older people. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2020;81(1):1-9.
49. Aggarwal P, Woolford SJ, Patel HP. Multi-Morbidity and Polypharmacy in Older People: Challenges and Opportunities for Clinical Practice. *Geriatrics (Basel)*. 2020;5(4).
50. Vrdoljak D, Borovac JA. Medication in the elderly - considerations and therapy prescription guidelines. *Acta Med Acad*. 2015;44(2):159-68.
51. Herawati F, Maharjana IBN, Kuswardhani T, Susilo AP. STOPP-START Medication Review: A Non-Randomized Trial in an Indonesian Tertiary Hospital to Improve Medication Appropriateness and to Reduce the Length of Stay of Older Adults. *Hosp Pharm*. 2021;56(6):668-77.

52. Thomas RE, Thomas BC. A Systematic Review of Studies of the STOPP/START 2015 and American Geriatric Society Beers 2015 Criteria in Patients \geq 65 Years. *Curr Aging Sci.* 2019;12(2):121-54.
53. Lavan AH, Gallagher PF, O'Mahony D. Methods to reduce prescribing errors in elderly patients with multimorbidity. *Clin Interv Aging.* 2016;11:857-66.
54. Bhagavathula AS, Vidyasagar K, Chhabra M, Rashid M, Sharma R, Bandari DK, et al. Prevalence of Polypharmacy, Hyperpolypharmacy and Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults in India: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2021;12:685518.
55. Monteiro L, Maricoto T, Solha I, Ribeiro-Vaz I, Martins C, Monteiro-Soares M. Reducing Potentially Inappropriate Prescriptions for Older Patients Using Computerized Decision Support Tools: Systematic Review. *J Med Internet Res.* 2019;21(11):e15385.
56. Mair A, Fernandez-Llimos F, Consortium S. Polypharmacy management programmes: the SIMPATHY Project. *Eur J Hosp Pharm.* 2017. p. 5-6.
57. Cooper JA, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Bradley MC, Ryan C, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy in older people: a Cochrane systematic review. *BMJ Open.* 2015;5(12):e009235.
58. Cross AJ, Elliott RA, Petrie K, Kuruvilla L, George J. Interventions for improving medication-taking ability and adherence in older adults prescribed multiple medications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;5(5):Cd012419.