



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Monique de Oliveira Costa

CRITÉRIOS EXPLÍCITOS PARA DETECÇÃO
DE PRESCRIÇÕES POTENCIALMENTE
INAPROPRIADAS EM IDOSOS
COM FUNÇÃO RENAL DIMINUÍDA

Dissertação no âmbito do Mestrado em Farmacologia Aplicada
orientada pela Professora Doutora Margarida Castel-Branco e pelo
Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Monique de Oliveira Costa

**Critérios explícitos para deteção de prescrições
potencialmente inapropriadas em idosos
com função renal diminuída**

Dissertação no âmbito do Mestrado em Farmacologia Aplicada orientada pela Professora Doutora Margarida Castel-Branco e pelo Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Setembro de 2023

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Professora Doutora Margarida Castel-Branco pela oportunidade de realizar este trabalho e pela paciência, compreensão, disponibilidade, suporte e ensinamentos científicos.

Ao Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos pela colaboração, ensinamentos científicos e oportunidade de realizar este trabalho.

À Professora Doutora Isabel Vitória Figueiredo pela paciência, acolhimento e por me apresentar a possibilidade de realizar este trabalho junto aos meus orientadores.

Ao José, meu esposo, pelo amor, apoio, paciência, e incentivo e por se um exemplo de perseverança e otimismo. Por também cuidar de mim e da Clara, fazendo com que fosse possível a conclusão deste trabalho.

À Clara, minha filha, que mesmo tão pequena e sem saber, me ajudou a ser melhor e mais eficiente com o tempo que tinha para elaboração deste trabalho e a não desanimar durante as adversidades.

À Mara, minha mãe, pelo amor e apoio, por me impulsionar a buscar novos desafios e por ser meu exemplo de força e resiliência.

À Inês, por cuidar da minha filha durante algumas tardes para que fosse possível minha dedicação a este trabalho.

Às minha amigas e colegas Ana Rita, Olinda, Joana e Ana Margarida, pela receção e auxílio e por deixar essa trajetória mais prazerosa e a adaptação a um novo país mais fácil.

E por fim, às minhas amigas Paula, Janaína, Mariana, Carolina, Irina e Ana, que mesmo longe fisicamente, estiveram perto e disponíveis, me apoiando nesta trajetória.

Meus sinceros agradecimentos!

CONTEÚDO

Agradecimentos.....	2
Índice de figuras.....	5
Índice de tabelas.....	5
Resumo.....	6
Abstract.....	8
Lista de abreviaturas.....	10
I. Introdução.....	13
I.1. Envelhecimento.....	13
I.1.1. Envelhecimento da população.....	13
I.1.2. Envelhecimento e função renal.....	15
I.2. Doença Renal Crónica.....	18
I.3. Fármacos excretados por via renal.....	20
I.4. Prescrição Potencialmente Inapropriada.....	21
I.4.1. Instrumentos de avaliação da prescrição inapropriada.....	23
I.4.1.1. Instrumentos com critérios explícitos.....	25
I.4.1.1.1. Critérios de Beers.....	27
I.4.1.1.2. Critérios STOPP/START.....	28
I.4.1.1.3. Lista EU(7)-PIM.....	29
I.4.1.1.4. Critérios GheOP ³ S.....	30
I.4.1.2. Critérios explícitos relacionados com a função renal diminuída.....	32
II. Objetivo.....	37
III. Material e Métodos.....	39
1. Características do estudo.....	39
2. População do estudo.....	39
3. Recolha dos dados.....	39
3.1. Recolha de dados da população.....	39
3.2. Obtenção da TGF estimada.....	40
3.3. Critérios explícitos para deteção de prescrições potencialmente inapropriadas de acordo com a função renal.....	40
3.4. Aplicação dos instrumentos.....	40
4. Análise de dados.....	41
IV. Resultados.....	44
1. Caracterização da população.....	44
1.1. Caracterização sociodemográfica da população total.....	44
1.2. Caracterização da população incluída no estudo.....	45
1.2.1. Medicação utilizada.....	45
1.2.2. Função renal.....	45
2. Análise das prescrições.....	45
2.1. Fármacos prescritos potencialmente inapropriados.....	45

2.2. Prescrições potencialmente inapropriadas atendendo à função renal	53
3. Alertas gerados na população do estudo	53
3.1. Alertas e critérios dos instrumentos.....	53
3.2. Alertas e prescrições realizadas	55
V. Discussão.....	64
1. Agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina	66
2. Biguanidas.....	68
3. Diuréticos tiazídicos	69
4. DOACs.....	70
5. Antiepiléticos	72
6. Alopurinol	72
VI. Conclusão	76
VII. Referências Bibliográficas	78

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura etária da população, 2011 - 2021 (INE, 2022).....	13
Figura 2: Prognóstico de DRC de acordo com as categorias de TFG e de albuminúria: KDIGO 2012 (adaptado de KDIGO, 2013). Verde: risco baixo (se não houver outros marcadores de doença renal, não DRC); Amarelo: risco moderadamente elevado; Laranja: risco elevado; Vermelho: risco muito elevado.....	19
Figura 3: Esquema dos métodos aplicados.....	42
Figura 4: Número de utentes inscritos na USF da Serra da Lousã e o número de utentes incluídos no estudo.	44
Figura 5: Proporção de homens e mulheres inscritos na USF da Serra da Lousã e da população de estudo.	44
Figura 6: Classes farmacológicas e fármacos mais comumente associados aos PIMs prescritos.....	53
Figura 7: Classes farmacológicas e fármacos mais comumente associados aos alertas.....	62

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Critérios para DRC (qualquer um destes, presente por mais de 3 meses e com implicações para a saúde) (adaptado de KDIGO, 2013).....	19
Tabela 2: Classes farmacológicas e fármacos inapropriados para idosos com função renal diminuída de acordo com Beers 2023, STOPP versão 3, EU(7)-PIM e GheOP ³ S versão 2.....	33
Tabela 3: Categorização dos valores de TFG estimada da população em estudo.....	45
Tabela 4: Prescrições de medicamentos classificados como PIMs ou PPIs de acordo com os instrumentos aplicados.	46
Tabela 5: Classe farmacológica dos PIMs ou PPIs relacionados com a função renal que foram prescritos.	47
Tabela 6: Prescrição de PIMs ou PPIs relacionados com a função renal.....	49
Tabela 7: Total de alertas gerados de acordo com as suas categorias e os instrumentos.....	54
Tabela 8: Critérios responsáveis por gerar os alertas e sua quantificação de acordo com as suas categorias e os instrumentos.....	54
Tabela 9: Fármacos associados aos alertas de acordo com os instrumentos.....	56
Tabela 10: Classes farmacológicas associadas aos alertas de acordo com os instrumentos.	58
Tabela 11: Alertas de “ajuste de dose” e classes farmacológicas.....	59
Tabela 12: Alertas de “contraindicação” e classes farmacológicas.	60
Tabela 13: Alertas de “precaução” e classes farmacológicas.....	61

RESUMO

O envelhecimento da população é uma tendência global observada nos últimos anos. Com o envelhecimento ocorrem diversas alterações fisiológicas importantes, que impactam diretamente na farmacodinâmica e farmacocinética dos fármacos. Dentre elas, pode-se realçar a diminuição na excreção, resultado da diminuição do fluxo sanguíneo renal, da massa renal, da capacidade de secreção tubular e da taxa de filtração glomerular (TFG). Com isso, pode ocorrer a acumulação dos fármacos excretados por via renal, aumentando a possibilidade de reações adversas, colocando estes indivíduos em maior risco.

A prescrição potencialmente inapropriada (PPIs) e a prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados (PIMs) em idosos estão associadas a *outcomes* desfavoráveis. Devido ao impacto na saúde e a escassez de estudos clínicos voltados para esta faixa etária, foram criados instrumentos com critérios para a avaliação de prescrição de fármacos em idosos.

O objetivo do estudo foi comparar os critérios explícitos de Beers, STOPP/START, EU(7)-PIM e GheOP³S na deteção de PPIs e na necessidade de ajustes de dose de medicamentos com base na função renal dos utentes dum grupo real de idosos em cuidados de saúde primários.

Este estudo transversal observacional foi realizado por meio da análise de dados recolhidos da população de idosos inscritos na Unidade de Saúde Familiar (USF) da Serra da Lousã da região centro de Portugal. Foram incluídos os utentes com mais de 65 anos, a tomar pelo menos um medicamento e que tivessem visitado a USF nos últimos 2 anos. Para avaliação da função renal, a TFG foi estimada com a equação de Cockcroft-Gault (CG).

Para determinação das PPIs foram utilizados os instrumentos Beers 2023, STOPP/START versão 3, EU(7)-PIM e GheOP³S versão 2. Os fármacos presentes na base de dados, quando presente em um critério relacionado com a insuficiência renal, foram classificados como ajuste de dose (AD), contraindicação (CI) ou precaução (P). Para a aplicação do GheOP³S também foi necessário utilizar os RCM dos medicamentos. Os fármacos e suas classificações foram cruzados com a informação dos utentes, com base nas TFGs e nas prescrições. Quando a TFG era menor do que o limite especificado para o critério, um alerta era criado para a prescrição em questão (AD, CI ou P). Desta maneira foram comparados os resultados de acordo com os diferentes instrumentos.

Foram incluídos 1 859 utentes no estudo, com a média de idade de 76,4 anos (DP 7,7). A média de medicamentos por utente foi de 6,2. O valor médio de TFG estimada foi de 68,2

mL/min (DP 23,9), sendo que 33,8% da população do estudo apresentou valores inferiores a 60 mL/min. No total havia 11 461 prescrições, 24,6% eram PPIs para doentes com função renal diminuída. O instrumento que mais contribuiu para a identificação de PPIs foi o GheOP³S (85,8% do total de PIMs/PPIs). Dentre as PPIs, as classes farmacológicas mais comuns foram os agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina, biguanidas, diuréticos tiazídicos e inibidores do fator Xa. Do total de prescrições, foram gerados 912 alertas, sendo 84,4% relacionados com AD, 10,9% com CI e 4,7% com P. Novamente, o instrumento responsável pela maior parte dos alertas foi o GheOP³S (74,0%). As classes farmacológicas com maior quantidade de alertas foram os agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina, biguanidas, anti-epiléticos, diuréticos tiazídicos, anti-gotosos e inibidores do fator Xa. O instrumento GheOP³S foi o maior contribuidor para identificação de PPIs e de alertas devido ao seu *Addendum*, que foi desenvolvido com foco nos de fármacos com excreção renal que são frequentemente utilizados em utentes idosos com distúrbios renais.

Na prática clínica, nem sempre é possível evitar as PPIs. Nestes casos existem cuidados adicionais a serem tomados, como a avaliação da função renal do utente, o ajuste de dose de acordo com os níveis de função renal, a avaliação do risco-benefício do fármaco e da dose definidos, o aumento de dose gradual conforme os resultados do tratamento e a monitorização do tratamento para identificar necessidade de adaptações devido a eventuais falta de efeito e eventos adversos.

O estudo demonstrou que a melhor abordagem será utilizar mais do que um instrumento como referência para abranger maior quantidade de fármacos. Porém, na impossibilidade da utilização de diversos instrumentos, o GheOP³S apresenta-se como a opção mais adequada para a questão renal nos utentes idosos, sendo uma boa opção, necessariamente associado aos RCM dos fármacos considerados. Por fim, é importante realçar que os instrumentos são ferramentas de auxílio valiosas aos profissionais de saúde para a prescrição farmacoterapêutica em idosos com função renal diminuída. Porém eles não dispensam a avaliação médica individualizada do utente e o acompanhamento do tratamento de forma a observar falta de efetividade, necessidade de novo ajuste de dose, e desenvolvimento de reações adversas, incluindo a deterioração da função renal.

Palavras-chave: idoso, compromisso renal, prescrição potencialmente inapropriada, fármacos excretados por via renal, ajuste de dose, cuidados de saúde primários, critérios explícitos.

ABSTRACT

Population ageing is a global trend observed in recent years. With ageing, various significant physiological changes occur that directly impact the pharmacodynamics and pharmacokinetics of drugs. Among these changes, the decrease in drug excretion stands out. It results from reduced renal blood flow, renal mass, tubular secretion capacity, and glomerular filtration rate (GFR). This renal impairment can lead to renally excreted active drug accumulation, increasing the likelihood of adverse reactions and placing these individuals at higher risk.

Potentially inappropriate prescribing (PIP) and potentially inappropriate medications (PIMs) in elderly patients are associated with unfavorable outcomes. Due to the health impact and the scarcity of clinical studies focused on this age group, tools with criteria have been developed to evaluate drug prescriptions in elderly individuals.

The study aimed to compare the explicit criteria of Beers, STOPP/START, EU(7)-PIM, and GheOP³S in detecting PPIs and the need for dose adjustments of medications based on renal function in a real-world group of elderly patients in primary healthcare. This observational cross-sectional study was conducted by analyzing data collected from the elderly population registered at the Family Health Unit (USF) of Serra da Lousã in the central region of Portugal. To be included, the subjects needed to be over 65 years old, under at least one medication, and within two years of the most recent visit to the USF. GFR was estimated using the Cockcroft-Gault (CG) equation for renal function evaluation.

The Beers 2023, STOPP/START version 3, EU(7)-PIM, and GheOP³S version 2 criteria were used to identify PPIs. Drugs present in the database that were associated with renal insufficiency in a criterion were classified as dose adjustment (AD), contraindication (CI), or precaution (P). Applying GheOP³S also required using the drug's Summary of Product Characteristics (SmPC). Drugs and their classifications were matched with patient information based on GFRs and prescriptions. When GFR was lower than the threshold for a criterion, it generated an alert for the respective prescription (AD, CI, or P). In this way, results were compared across different criteria.

The study included 1859 participants with a mean age of 76.4 years (SD 7.7). The average number of medications per patient was 6.2. The mean estimated GFR was 68.2 mL/min (SD 23.9), with 33.8% of the study population having values below 60 mL/min. There were 11,461 prescriptions, of which 24.6% were PPIs for patients with decreased renal function. The instrument that contributed the most to PPI identification was GheOP³S (85.8% of total

PIMs/PPIs). Among PPIs, the most common pharmacological classes were agents affecting the renin-angiotensin system, biguanides, thiazide diuretics, and factor Xa inhibitors.

Of the total prescriptions, 912 alerts were generated, 84.4% related to dose adjustment, 10.9% contraindication, and 4.7% precaution. Again, the instrument responsible for most alerts was GheOP³S (74.0%). Pharmacological classes with the most alerts were agents affecting the renin-angiotensin system, biguanides, antiepileptics, thiazide diuretics, antigout agents, and factor Xa inhibitors.

The GheOP³S instrument was the primary contributor to identifying PPIs and generating alerts due to its *Addendum*, which focused on drugs with renal excretion frequently used in elderly patients with renal disorders.

In clinical practice, it is only sometimes possible to avoid PPIs. In such cases, additional precautions should be taken, including assessing the patient's renal function, adjusting the dose according to renal function levels, evaluating the risk-benefit of the defined drug and dose, gradually increasing the dose based on treatment outcomes, and monitoring treatment to identify the need for adaptations due to lack of efficacy and adverse events.

The study demonstrated that the best approach would be to use multiple instruments as references to cover a broader range of drugs. However, if it is impossible to use multiple instruments, GheOP³S appears to be the most suitable option for renal issues in elderly patients, ideally in conjunction with drug SmPCs. Finally, it is essential to emphasize that these instruments are valuable aids for healthcare professionals in prescribing for elderly patients with decreased renal function. However, they do not replace individualized medical evaluation of the patient and ongoing treatment monitoring to identify lack of effectivity, need for dose adjustments, and development of adverse reactions, including renal function deterioration.

Keywords: aged, renal insufficiency, inappropriate prescribing, renally excreted active drugs, dose adjustment, primary health care, explicit criteria.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACES: Agrupamento de Centros de Saúde

AD: Ajuste de Dose

AED: *Antiepileptic Drugs*

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

AINE: Anti-Inflamatório Não Esteroide

ARA-II: Antagonista do Recetor da Angiotensina II

ATC: *Anatomical Therapeutic Chemical Code*

BIS: *Berlin Initiative Study*

CG: *Cockcroft-Gault*

CI: Contraindicação

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration*

CLCr: *Clearance da Creatinina*

COX: cicloxigenase

DOAC: *Direct Oral Anticoagulant*

DP: Desvio Padrão

DPP-4: dipeptidil peptidase 4

DRC: Doença Renal Crónica

EU(7)-PIM: *EUropean list of Potential Inappropriate Medications*

GheOP³S: *Ghent Older People's Prescription community Pharmacy Screening tool*

IECA: Inibidor da enzima de conversão da angiotensina

IMC: Índice de Massa Corporal

KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

LRA: Lesão Renal Aguda

MALA: *Metformin-associated lactic acidosis*

MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*

MRA: *Mineralocorticoid Receptor Antagonist* - Antagonista do Recetor da Aldosterona

ODS: Objetivos do Desenvolvimento Sustentável

OMS: Organização Mundial da Saúde

P: Precaução

PIM: *Potentially Inappropriate Medication* - Medicamento Potencialmente Inapropriado

PPI: Prescrição Potencialmente Inapropriada

PPO: Prescrição Potencialmente Omissa

RAM: Reação Adversa a Medicamento

RAND/UCLA: *Research and Development/University of California Los Angeles*

RCM: Resumo das Características do Medicamento

READ: *Renally Excreted Active Drugs*

SCr: *Serum Creatinine* - Creatininemia

SIADH: *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion*

SRAA: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

START: *Screening Tool to Alert to Right Treatment*

STOPP: *Screening Tool of Older People's Prescriptions*

TFG: Taxa de Filtração Glomerular

USF: Unidade de Saúde Familiar

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

I. INTRODUÇÃO

I.1. Envelhecimento

I.1.1. Envelhecimento da população

O envelhecimento da população é uma tendência global observada nos últimos anos. Esta mudança de estrutura etária ocorre principalmente devido ao aumento da expectativa de vida e da diminuição dos níveis de fertilidade. Com isso, a projeção é que, em 2050, a população mundial de idosos seja de mais de 1,5 bilhões de pessoas (United Nations, 2020).

Na Europa, a tendência de envelhecimento populacional tem vindo a ser observada há algumas décadas, tendo o seu crescimento acelerado nos últimos anos. Em 2019, a população com mais de 65 anos era de 90,5 milhões, e atualmente existe uma projeção de 129,8 milhões de idosos na Europa no final de 2050. Como resultado deste fenómeno ocorre a diminuição da população em idade ativa e o aumento da população idosa e muito idosa, obrigando este grupo de pessoas a manterem-se como força de trabalho ativa por mais tempo (Eurostat, 2020).

Em Portugal, o cenário de envelhecimento da população não é diferente. De acordo com o resultado final do Censo de 2021, observou-se um aumento da população idosa, sendo atualmente 23,4% a população residente com mais de 65 anos. Na última década, a idade média portuguesa aumentou 3,1 anos, estando atualmente em 45,4 anos. Nos últimos anos o índice de envelhecimento cresceu de 128 idosos para cada 100 jovens, em 2011, para 182 idosos para cada 100 jovens, em 2021. Com estas tendências, a pirâmide etária portuguesa tem características de uma população envelhecida (Figura 1) (INE, 2022).

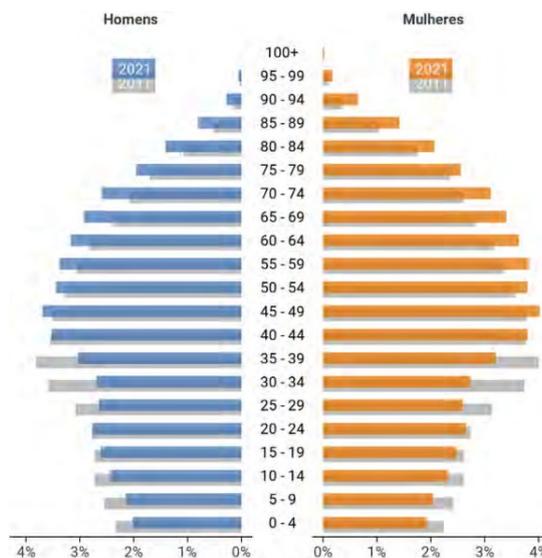


Figura 1: Estrutura etária da população, 2011 - 2021 (INE, 2022)

Seguindo as tendências mundiais, entre 2011 e 2021 o índice de rejuvenescimento da população portuguesa ativa caiu de 94 para 76, com isso não sendo possível a reposição da população em idade ativa no mercado de trabalho (INE, 2022).

O envelhecimento populacional resulta numa diminuição da força de trabalho, o que causa importante impacto económico e nas estruturas dos sistemas de saúde, de pensão e de proteção social, criando assim uma maior necessidade de planeamento dos governos ao redor do mundo para que os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) da Agenda 2030 sejam observados, garantindo o bem-estar desta população, assegurando os direitos humanos e o acesso à saúde (United Nations, 2019).

Sabe-se que o envelhecimento populacional obriga a adaptações em diversos setores sociais e na forma como eles se organizam. No que se refere ao setor da saúde destaca-se o aumento na procura de cuidados de saúde primários, em cuidados a longo prazo, e de profissionais de saúde mais bem preparados para lidar com as questões do envelhecimento (WHO, 2015).

O aumento da expectativa de vida é um fator benéfico, principalmente quando os idosos são funcionais e apresentam uma boa saúde, porém os anos em que os indivíduos vivem com incapacidades são de grande preocupação (Robine, 2021). Com o passar dos anos é comum que os indivíduos apresentem mais de uma condição clínica que necessite de cuidados clínicos e acompanhamento (WHO, 2015).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), uma boa saúde do idoso está intimamente relacionada com a posição socioeconómica do indivíduo. Sendo assim, garantir um sistema de saúde mais equitativo é de importância fundamental para pessoas idosas com comorbidades. Porém, no geral, os sistemas de saúde não estão preparados para lidar com problemas de saúde complexos, doenças não comunicadas e doenças que necessitam de acompanhamento a longo prazo. Geralmente o foco é no tratamento de doenças agudas e isoladas, podendo levar a falta de coordenação das questões de saúde do idoso e a recomendações inadequadas. Uma das consequências desse cenário é a polimedicação (WHO, 2015), que coloca o utente em maior risco de apresentar não adesão ao tratamento, interações medicamentosas, reação adversa a medicamento (RAM), ter fardo financeiro mais pesado e piores *outcomes* (Tommelein *et al.*, 2015; Vrdoljak & Borovac, 2015; Kim, Koncilja & Nielsen, 2018).

É parte das responsabilidades do médico prescritor avaliar os benefícios do tratamento e considerar as preferências, objetivos de tratamento, nível de funcionalidade, e expectativa de vida do utente idoso (Kim, Koncilja & Nielsen, 2018). Sendo assim, a atualização dos

profissionais de saúde no âmbito de processos não médicos envolvidos no tratamento e das estratégias para facilitar os cuidados básicos dos idosos são essenciais (WHO, 2015).

1.1.2. Envelhecimento e função renal

O envelhecimento é um processo natural decorrente do declínio das funções celulares e da alteração progressiva das estruturas dos órgãos (Denic, Glassock & Rule, 2016). Como consequência, é uma fase de vida que está tipicamente acompanhada de diversas alterações fisiológicas importantes, sendo comum a presença de múltiplas comorbilidades e de deterioração fisiológica e de função dos órgãos (Vrdoljak & Borovac, 2015).

As alterações fisiológicas do envelhecimento impactam diretamente na farmacodinâmica e farmacocinética dos fármacos. As alterações farmacodinâmicas são menos estudadas, porém sabe-se que as principais mudanças ocorrem na interação entre fármaco e recetor, na tradução de sinais (pós-ligação aos recetores) e devido a presença de patologias do órgão recetor ou atenuação dos mecanismos homeostáticos. Com isso também ocorre uma maior sensibilidade a alguns fármacos específicos (Figueiredo *et al.*, 2019; Lavrador *et al.*, 2020).

No que se refere à farmacocinética, observam-se alterações fisiológicas em todas as suas etapas: absorção, distribuição, metabolismo e excreção. A absorção é impactada principalmente pela diminuição da salivação, aumento do pH gástrico, demora do esvaziamento gástrico e do trânsito intestinal, diminuição da superfície do intestino delgado, diminuição da secreção enzimática, redução da perfusão sanguínea e pela atrofia de mucosas (Figueiredo *et al.*, 2019).

A distribuição encontra-se alterada devido à alteração da relação fármaco livre / fármaco ligado causada pela diminuição da água corporal (em torno de 10-15%), diminuição da massa muscular, aumento de massa gorda, aumento da α 1-glicoproteína ácida e da diminuição da albumina sérica (Vrdoljak & Borovac, 2015; Figueiredo *et al.*, 2019).

Com o envelhecimento o metabolismo dos fármacos é mais lento devido às alterações hepáticas características desta fase, como a diminuição do fluxo sanguíneo e da massa hepática e a diminuição do metabolismo enzimático. Com a redução do teor em citocromo P450, há uma redução do metabolismo de fase I (oxidação, redução e hidrólise) do idoso, o que não ocorre com as reações de conjugação (glucoronidação, acetilação e sulfatação) (Vrdoljak & Borovac, 2015; Figueiredo *et al.*, 2019).

Já a diminuição na excreção é a alteração farmacocinética mais previsível do envelhecimento. Ela é impactada pela diminuição do fluxo sanguíneo renal, da massa renal, da capacidade de

secreção tubular e da taxa de filtração glomerular (TFG) (Vrdoljak & Borovac, 2015; Figueiredo *et al.*, 2019).

Os rins apresentam alterações fisiológicas e anatómicas características do envelhecimento, que ocorrem de forma independente das alterações características das doenças renais, mas que podem diminuir suas funções e exaurir a reserva funcional renal, predispondo o indivíduo idoso a lesão renal aguda. O envelhecimento leva a diminuição da TFG, alterações na permeabilidade das paredes dos capilares glomerulares, aumento na suscetibilidade a danos dos podócitos, apoptose, alterações de reabsorção tubular e de capacidade secretória, alterações na concentração da urina e na produção renal de hormonas e de moléculas bioativas (Denic, Glassock & Rule, 2016). As alterações renais anatómicas relacionadas com a idade podem ser classificadas em 2 grupos: microanatómicas e macroanatómicas. As microanatómicas são as que se podem observar ao microscópio, sendo principalmente a nefroesclerose (com aumento de glomeruloesclerose focal e global, fibrose intersticial, atrofia tubular e arteriosclerose) e a hipertrofia do nefrónio. Já as macroanatómicas podem ser observadas nos exames de imagem (como ultrassom e tomografia), sendo as mais comuns a diminuição do volume cortical, a presença de quistos e de tumores e a aterosclerose das artérias renais (Denic, Glassock & Rule, 2016; Glassock & Rule, 2016). A nefroesclerose relacionada com o envelhecimento, mais a perda de reserva funcional dos nefrónios, faz com que os utentes idosos fiquem mais suscetíveis as lesões renais agudas e a apresentações mais graves de Doença Renal Crónica (DRC) progressiva (Denic, Glassock & Rule, 2016). Em grande parte dos idosos observam-se valores de TFG compatíveis com doença renal, mesmo que esta não exista (Figueiredo *et al.*, 2019). Evidências microscópicas sugerem que essa diminuição de TFG observada no envelhecimento está mais relacionada com a perda gradual e progressiva de nefrónios, que começa a acontecer a partir dos 30 anos de idade (Glassock & Rule, 2016), sendo que após os 40 anos, a cada década de vida, a TFG diminui aproximadamente 8 mL/min (Wazzan *et al.*, 2018).

Na prática clínica utiliza-se a estimativa da TFG para avaliar a função renal. Isso é feito com base em algumas equações que levam em conta algumas características do doente e os valores de creatinénia. De entre essas equações, podem-se realçar as equações *Cockcroft-Gault* (CG), *MDRD* (*Modification of Diet in Renal Disease*), *CKD-EPI* (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) e *BIS* (*Berlin Initiative Study*) (Wazzan *et al.*, 2018).

A equação CG utiliza a creatinénia (*Serum Creatinine* - SCr), idade, peso e sexo do indivíduo como parâmetros. A sua validação foi realizada numa população de 249 pessoas (59 delas tinham 70 anos ou mais) com uma média de *clearance* de creatinina (CLCr) inferior a 40

mL/min (Cockcroft & Gault, 1976). Como vantagem pode ser apontado o facto de usar apenas a creatinínemia, não necessitando da medida de excreção urinária de creatinina em 24 h. Porém esta equação apresenta um ponto desfavorável: a tendência a sobrestimar os valores em indivíduos acima do peso considerado normal, obesos ou com edema devido ao uso da medida de peso corpóreo como correspondente a quantidade de massa muscular (o que não é verdadeiro para estes indivíduos) (Ungar *et al.*, 2015).

A equação MDRD original foi desenvolvida com base em 6 variáveis: ureia sérica, creatinínemia, albumina sérica, idade, sexo e raça (Levey *et al.*, 1999). Em 2000 a equação sofreu uma simplificação, passando assim a utilizar apenas os valores de creatinínemia, idade, sexo e raça. Porém não determinava um padrão a ser utilizado no ensaio de determinação da creatinínemia (Traynor *et al.*, 2006; Ungar *et al.*, 2015). Em 2006, a Espectrometria de Massa de Razão Isotópica foi determinada como padrão para a realização do ensaio laboratorial para a determinação de creatinínemia e ao mesmo tempo o fator da equação a ser aplicado ao valor de SCr passou de 186 para 175 (Levey *et al.*, 2006). Os resultados são diretamente dados na unidade mL/min/1,73m². A versão original desta equação foi validada em adultos com idade média de 51 anos (22% dos indivíduos do estudo tinham 65 anos ou mais) com insuficiência renal crónica. Desta forma, esta equação apresenta como desvantagem o facto de ter menor validade, por não ter indivíduos saudáveis incluídos no seu processo de validação, sendo mais fiável para valores de TFG inferiores a 60 mL/min/1,73m² (Traynor *et al.*, 2006; Ungar *et al.*, 2015).

A equação CKD-EPI foi inicialmente desenvolvida em 2009, utilizando os valores de creatinínemia, idade, sexo e raça, expressando o seu resultado em mL/min/1,73m² (Levey *et al.*, 2009). Foi validada em indivíduos com e sem doença renal, com médias de idade de 47 e 50 anos (estudo de desenvolvimento e de validação externa, respetivamente) – com 13% (desenvolvimento) e 15% (validação externa) de indivíduos com idade superior a 65 anos. Uma vantagem desta equação é apresentar um viés menor para estimativas de TFG superiores a 60 mL/min/1,73 m². Porém, a pouca validade em indivíduos idosos pode ser descrita como uma desvantagem para essa equação (Ungar *et al.*, 2015). Em 2021, a equação CKD-EPI foi atualizada por Inker e colaboradores, passando a utilizar apenas os valores de creatinínemia, idade e sexo. Essa alteração foi feita com base em evidências que demonstram que a variável da raça na equação se dava por um fator social e não biológico (Inker *et al.*, 2021).

Em 2012 o grupo BIS propôs uma equação utilizando a idade, sexo e o valor de creatinínemia (na versão BIS-1) ou valor de creatinínemia e de cistatina C (na versão BIS-2) (Schaeffner *et al.*, 2012). O seu resultado é expresso em mL/min/1,73 m². A sua validação foi feita numa

população caucasiana, com função renal leve ou moderadamente diminuída e com uma média de idades de 78,5 anos. Comparando com as outras equações aqui citadas, ambas as equações BIS apresentam maior precisão e exatidão no cálculo da TFG em idosos, especialmente em indivíduos com valores de TFG <30 mL/min/1.73 m² (Ungar *et al.*, 2015).

A literatura mostra que o desempenho destas quatro equações é diferente em idosos. As equações MDRD e CKD-EPI são tidas como o padrão ouro para a estimativa de TFG em adultos, porém, quando se trata do uso em idosos, elas tendem a sobrestimar a função renal. A equação BIS tende a estimar a função renal de forma mais exata. No entanto, o mais recomendado é utilizar a CG para o cálculo da estimativa de *clearance* de creatina necessário ao ajuste de doses. Isto ocorre principalmente pelo facto da indústria farmacêutica regra geral utilizar esta equação como padrão e disponibilizar as informações de estudos do fármaco que tiveram base na mesma. Também a estimativa de função renal de idosos com a CG geralmente é menor do que com a MDRD ou com a CKD-EPI, o que faz com que, ao utilizar a estimativa de *clearance* de creatinina como base, o resultado são doses mais baixas, evitando assim o risco de sobredosagem nestes utentes (Wazzan *et al.*, 2018; Guerville *et al.*, 2019).

Nota-se que o processo de decisão da equação para o cálculo da TFG apresenta certa complexidade (Ungar *et al.*, 2015), sendo importante que os profissionais de saúde saibam as particularidades e limitações de cada equação no momento de decidir qual delas utilizar, principalmente durante o processo de ajuste terapêutico (Guerville *et al.*, 2019).

1.2. Doença Renal Crónica

A definição atual de DRC mais amplamente aceite foi publicada pela *Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)* em 2013 (Delanaye *et al.*, 2019). De acordo com a KDIGO (2013), a DRC é definida como a presença de determinadas alterações funcionais ou estruturais dos rins, presentes por mais de 3 meses, com implicação na saúde do indivíduo (Tabela 1).

Tabela 1: Critérios para DRC (qualquer um destes, presente por mais de 3 meses e com implicações para a saúde) (adaptado de KDIGO, 2013).

Marcadores de danos renais (um ou mais)	Albuminúria (taxa de excreção de albumina ≥ 30 mg/24 horas, relação albumina-creatinina ≥ 30 mg/g (≥ 3 mg/mmol))
	Sedimento urinário anormal
	Eletrólitos e outros aspetos anormais devido a disfunções tubulares
	Anormalidades histológicas
	Anormalidades estruturais detetadas por exames de imagem
TFG diminuída	TFG <60 mL/min/1,73 m ² (categorias de TFG G3a-G5)

O prognóstico da DRC é classificado de acordo com a causa e com as categorias de TFG (calculada com a equação CKD-EPI quando o parâmetro utilizado for a creatinina) e de albuminúria (Figura 2). É recomendado que o risco estimado seja utilizado para guiar os testes a serem realizados e as decisões terapêuticas para as complicações da DRC (KDIGO, 2013).

				Categorias de albuminúria persistente		
				Descrição e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal a levemente elevado	Moderadamente elevado	Severamente elevado
				<30 mg/g <3 mg/mmol	$30-300$ mg/g $3-30$ mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Categorias de TFG (mL/min/1,73m ²) Descrição e intervalo	G1	Normal ou elevado	≥ 90			
	G2	Levemente diminuído	60-89			
	G3a	Leve a moderadamente diminuída	45-59			
	G3b	Moderado a gravemente diminuída	30-44			
	G4	Gravemente diminuída	15-29			
	G5	Falência renal	<15			

Figura 2: Prognóstico de DRC de acordo com as categorias de TFG e de albuminúria: KDIGO 2012 (adaptado de KDIGO, 2013). Verde: risco baixo (se não houver outros marcadores de doença renal, não DRC); Amarelo: risco moderadamente elevado; Laranja: risco elevado; Vermelho: risco muito elevado.

Como característica da DRC observam-se alterações das micro e macroestruturas renais (como a presença de poliquistos e de estenose da artéria renal), diferenciando assim a DRC das alterações naturais do envelhecimento renal (Delanaye et al., 2019).

Quando se refere a DRC em idosos, ela é atribuída a perda de massa renal relacionada com a idade, a redução no número e tamanho dos nefrónios, a comorbilidades presentes (como

hipertensão e diabetes) e a maior suscetibilidade ao dano renal causado por medicamentos (Hanlon *et al.*, 2011).

De acordo com as orientações da KDIGO (2013), medidas para prevenção da progressão devem ser tomadas, como o controlo de comorbidades (ex.: doença cardiovascular e hipertensão), alimentação e cuidado com o estilo de vida. Quanto a prescrição farmacológica nesses utentes, é recomendado que o prescriptor leve em conta a TFG para definir a dose adequada (KDIGO, 2013).

1.3. Fármacos excretados por via renal

Os rins são os principais órgãos envolvidos no processo de excreção do corpo humano, removendo resíduos metabólicos, mas também mantendo o volume de líquido corpóreo e as concentrações eletrolíticas adequadas (Shargel, Wu-Pong & Yu, 2012).

A excreção de fármacos pode-se fazer pelos pulmões (fármacos voláteis), biliar, suor, saliva, leite ou outros fluidos corpóreos, porém a excreção por via renal é a principal via de excreção para a maioria dos fármacos. Os fármacos ou os seus metabolitos que são excretados por via renal são não-voláteis, solúveis em água ou com baixo peso molecular (Shargel, Wu-Pong & Yu, 2012). A excreção renal dos fármacos é mediada pela filtração glomerular, secreção tubular e reabsorção tubular (Hashimoto *et al.*, 2022). A filtração glomerular é um processo passivo unidirecional que ocorre por pressão hidrostática nos capilares glomerulares, que ocorre para a maioria das moléculas de baixo peso molecular e que não estejam ligadas a proteínas. Pode-se utilizar a TFG como parâmetro para quantificar a quantidade de fármaco eliminada por esse processo, tendo assim um valor diretamente relacionado com a concentração de fármaco (na sua forma livre ou não ligada a proteínas) presente no plasma. Por sua vez, a secreção tubular é um processo de transporte ativo, mediado por transportadores que necessitam de energia. Por depender de transportadores, esse processo encontra um limite de saturação. Já a reabsorção tubular ocorre de forma ativa ou passiva, após a filtração glomerular, fazendo com que o fármaco seja levado de volta para o plasma sanguíneo. Neste processo, para os fármacos que são ácidos ou bases fracas, o pH do conteúdo do túbulo renal vai impactar a quantidade de fármaco que será reabsorvida e, por consequência, a que será excretada (Shargel, Wu-Pong & Yu, 2012).

A administração de *Renally Excreted Active Drugs* (READs) em indivíduos com diminuição da função renal pode implicar uma excreção urinária diminuída, levando assim a uma acumulação do fármaco, aumentando a possibilidade de RAMs, sendo que 33% delas podem levar a

internamentos de emergência. Sendo assim, é de fundamental importância que a dose e o uso de READs sejam avaliados cuidadosamente, especialmente quando se fala em utentes idosos com função renal alterada (Wazzan *et al.*, 2018; Hashimoto *et al.*, 2022).

I.4. Prescrição Potencialmente Inapropriada

Com o avançar da idade ocorre uma maior prevalência de comorbidades e conseqüentemente um maior uso de medicamentos. Somando isso às alterações farmacodinâmicas e farmacocinéticas, há uma maior prevalência de conseqüências desfavoráveis da prescrição medicamentosa, incluindo um alto índice de efeitos adversos (Lucchetti & Lucchetti, 2016).

Também é importante realçar que a ocorrência de múltiplas comorbidades faz com que, muitas vezes, seja necessário o tratamento das patologias presentes com um ou mais medicamentos, podendo facilmente desencadear um quadro de polimedicação. Atualmente não há um consenso na definição de polimedicação, sendo definida por alguns autores como o uso de múltiplos medicamentos e/ou a administração de mais medicamentos do que os clinicamente indicados, ou então como o uso simultâneo de 5 ou mais medicamentos (Bushardt *et al.*, 2008). Independente desta variação na definição, o ponto que deve ser observado é se a polimedicação é apropriada ou inapropriada. A polimedicação apropriada pode ser definida como a prescrição de medicamentos para condições complexas ou para múltiplas condições, em circunstâncias em que o uso do medicamento foi otimizado, de forma a minimizar o risco de RAMs, e tenham sido prescritos de acordo com a melhor evidência (Figueiredo *et al.*, 2019).

A polimedicação, juntamente com as alterações fisiológicas da idade e o estado nutricional do indivíduo, aumenta o risco de ocorrência de interações medicamentosas na população idosa. As interações podem ocorrer entre fármacos (interação fármaco-fármaco) e entre fármaco e doença, podendo diminuir ou potencializar o efeito pretendido ou então causar o aparecimento de um efeito indesejável (Figueiredo *et al.*, 2019).

Além das alterações associadas ao envelhecimento já discutidas anteriormente, a ocorrência de múltiplos prescritores e a automedicação faz com que o risco de desenvolver RAMs esteja aumentado nos idosos. Diversos estudos apontam que a probabilidade de RAMs na população geriátrica está estimada em 6% quando são tomados 2 fármacos, aumentando para 50% quando são tomados 5 fármacos, e para 100% quando são tomados 8 fármacos ou mais em simultâneo (Chumney & Robinson, 2006). Além disso, os idosos são duas vezes mais suscetíveis de ser

hospitalizado por uma RAM do que os não idosos (Sabzwari, Qidwai & Bhanji, 2013). Eventos adversos medicamentosos e RAMs são frequentemente associados a mortalidade, readmissões hospitalares e contactos com serviços de urgência, fazendo com que seja imperativo o incremento de estratégias visando melhorar a prescrição geriátrica (Figueiredo *et al.*, 2019).

Idealmente, a prescrição adequada deve ser feita considerando a minimização de risco, a maximização dos benefícios, os custos do tratamento e as preferências do indivíduo (Barber, 1995; Lavrador *et al.*, 2020).

Diversas evidências sugerem que, muitas vezes, o uso de fármacos em idosos é inapropriado, estando associado ao medicamento em si e a fatores relacionados com a prescrição (podendo ser mais ou menos complexa, de acordo com a condição clínica do indivíduo), com os profissionais de saúde e com o próprio sistema de saúde. A prescrição inapropriada em idosos está associada a uma morbidade relevante, com aumento no número de hospitalizações e mortalidade, apresentando consequências clínicas e económicas importantes para os idosos e para a sociedade (Lavrador *et al.*, 2020).

As Prescrições Potencialmente Inapropriadas (PPIs) podem ser classificadas em três tipos: sobreprescrição, subprescrição, e prescrição incorreta. A sobreprescrição apresenta fármacos que não são clinicamente necessários; a subprescrição é aquela que não apresenta todos os fármacos necessários para o tratamento do doente; já a prescrição incorreta refere-se à prescrição de um fármaco necessário, só que de forma incorreta. Neste último grupo podem-se incluir os cenários relacionados com as interações medicamentosas, duração da terapêutica, dose prescrita, duplicação terapêutica, medicamentos a serem evitados ou ter a dose ajustada de acordo com a função renal do doente, e na escolha do fármaco levando em consideração a sua segurança, eficácia e possíveis alternativas terapêuticas (Gallagher, Barry & O'Mahony, 2007; Spinewine *et al.*, 2007; Renom-Guiteras, Meyer & Thürmann, 2015; Wazzan *et al.*, 2018; Lavrador *et al.*, 2020).

Relacionado com a escolha do fármaco há que referir os Medicamentos Potencialmente Inapropriados (*Potentially Inappropriate Medication – PIM*), que podem ser definidos como os fármacos que não deveriam ser prescritos para a população idosa devido ao seu risco elevado de *outcomes* desfavoráveis (RAMs, internamentos e até morte), principalmente quando há alternativas farmacológicas que apresentam maior segurança ou que sejam mais efetivas como tratamento para a condição de base. Também podem ser definidos como fármacos que podem ser substituídos por alternativas terapêuticas mais bem toleradas (Renom-Guiteras, Meyer & Thürmann, 2015; Figueiredo *et al.*, 2019; Lavrador *et al.*, 2020).

De acordo com Praxedes e colaboradores (2021), a prevalência de PIM é elevada em diversos países, estando entre 33,9% e 58% no contexto domiciliar e entre 42,4% e 60,5% em utentes internados. Adicionalmente, PIM no contexto hospitalar está associado a *outcomes* desfavoráveis como o aumento do tempo de internamento e maior mortalidade (Praxedes *et al.*, 2021), e de maneira geral, o uso de PIMs também está ligado a um aumento nas despesas com cuidados de saúde (Charles *et al.*, 2022). Desta forma, a utilização de PIMs pela população idosa tem sido considerada como uma preocupação de saúde pública (Lavrador *et al.*, 2020).

No dia-a-dia da prática clínica a tomada de decisão terapêutica é desafiadora, principalmente quando se trata de um utente com múltiplas comorbilidades e polimedicados. Sendo assim, uma avaliação com base na melhor evidência científica torna-se necessária. Levando em conta que existe uma escassez de ensaios clínicos na população geriátrica, o desenvolvimento e a utilização de critérios para decisão farmacoterapêutica tem tido cada vez mais destaque e é de grande ajuda para os profissionais da saúde (Kaufmann *et al.*, 2014; Figueiredo *et al.*, 2019). Diversos estudos também indicam que a utilização de critérios desenvolvidos para identificar os PIMs resulta num menor risco de ocorrência de RAMs graves, menor potencial de interação medicamentosa e menos recurso ao hospital (Lucchetti & Lucchetti, 2016).

1.4.1. Instrumentos de avaliação da prescrição inapropriada

Como discutido anteriormente, as alterações fisiológicas do envelhecimento e a polimedicação, muito comum nesta fase da vida, tornam os doentes idosos mais propensos e em maior risco de ocorrer RAMs, interações farmacológicas e PPIs (Figueiredo *et al.*, 2019). Devido ao impacto que a utilização de PIMs pode ter nos indivíduos idosos, essa questão é considerada uma preocupação de saúde pública. Levando em consideração a escassez de protocolos clínicos com ênfase em farmacologia geriátrica ou então baseados em evidências provenientes de estudos clínicos realizados com idosos, mais o facto de que a maior parte dos estudos que disponibilizam evidências para essa população sejam observacionais, a criação de métodos que tenham como objetivo a utilização segura de fármacos nesta faixa etária é a estratégia mais adotada (Lavrador *et al.*, 2020).

Neste cenário, nos últimos anos foram criados diversos instrumentos para a avaliação de prescrição de fármacos em idosos, visando detetar PPIs e PIMs e melhorar a farmacoterapia geriátrica (Lavrador *et al.*, 2020).

O instrumento ideal deve ser desenvolvido com métodos baseado em evidência, mostrar associação significativa entre os graus de prescrição inapropriada e os desfechos clínicos,

englobar todos os aspetos de adequação da prescrição (eficácia, segurança, relação custo-efetividade e preferência dos doentes), e poder ser aplicado não só em condições de estudo, mas também na prática clínica diária dos profissionais de saúde (Kaufmann *et al.*, 2014).

Os instrumentos podem ser classificados como implícitos, explícitos ou mistos (Kaufmann *et al.*, 2014; Figueiredo *et al.*, 2019; Lavrador *et al.*, 2020). Os instrumentos implícitos são revisões terapêuticas específicas para cada utente, com base nas práticas clínicas mais adequadas presentes em revisões de literatura médica. São sustentadas em julgamento clínico individualizado, considerando toda a farmacoterapia já utilizada e as preferências terapêuticas do indivíduo. Aqui o conhecimento e experiência do profissional de saúde são de fundamental importância para sua correta utilização. Sendo assim, não há o estabelecimento de padrões de critérios de avaliação e a sua aplicação pode não ser tão confiável, além de exigir muito tempo (Kaufmann *et al.*, 2014; Renom-Guiteras, Meyer & Thürmann, 2015; Lavrador *et al.*, 2020).

Já os instrumentos explícitos são baseados em critérios objetivos e geralmente são desenvolvidos por um grupo de especialistas através de técnicas de consenso e com revisão bibliográfica. Estes critérios são comumente mais rígidos e focados no fármaco ou na doença, apresentados em forma de listas de fármacos ou de critérios que podem ser aplicados com pouco uso do julgamento clínico e que não consideram as particularidades dos utentes ou a complexidade da farmacoterapia já implementada. Vale realçar que os instrumentos publicados mais recentemente têm incorporado mais informações clínicas específicas, fazendo com que informações individuais do utente sejam cada vez mais levadas em consideração neste tipo de instrumento. Com vantagem, também se pode realçar o facto de terem baixo custo de aplicação, serem facilmente incorporados em sistemas informáticos de apoio à decisão clínica e de auxiliar que os utentes recebam cuidados mais igualitários. O ideal é que eles sejam utilizados como ferramenta de suporte ao julgamento clínico do profissional de saúde durante a prescrição farmacoterapêutica (Spinewine *et al.*, 2007; Kaufmann *et al.*, 2014; Renom-Guiteras, Meyer & Thürmann, 2015; Lavrador *et al.*, 2020).

Pode-se apontar como limitação deste tipo de instrumentos o facto de serem geralmente desenvolvidos com base em informação do país ou região, levando em consideração os fármacos comercializados, hábitos de prescrição e diretrizes específicas desses locais. Desta forma, determinados instrumentos podem não ser aplicáveis a alguns países, podendo ser necessária a criação de uma adaptação e da sua validação para a utilização no local em questão (Spinewine *et al.*, 2007; Renom-Guiteras, Meyer & Thürmann, 2015; Lavrador, 2020).

Já os instrumentos mistos são uma combinação de abordagens, sendo baseados em julgamento clínico e também em critérios objetivos, utilizando os pontos positivos de cada tipo de critérios (Kaufmann *et al.*, 2014; Alshammari *et al.*, 2020; Lavrador *et al.*, 2020).

Em 2014, Kaufmann e colaboradores publicaram uma revisão sistemática sobre instrumentos de avaliação de prescrição inapropriada. Neste estudo foram identificados 46 instrumentos para identificação de PIMs, sendo 28 deles explícitos, 8 implícitos e 10 de abordagem mistas. Quando ao ambiente clínico de aplicação, 27 instrumentos não especificaram esta informação, sendo que 4 foram desenvolvidos para doentes hospitalizados, 9 para indivíduos em cuidados ambulatoriais e 6 para doentes em cuidados de longo prazo. Ainda sobre esta revisão, quanto ao método de desenvolvimentos dos critérios, 3 instrumentos não explicitaram o método utilizado, 19 utilizaram métodos de consenso, 13 optaram pelo método simples de painel de especialistas e 11 basearam-se na pesquisa bibliográfica (Kaufmann *et al.*, 2014).

1.4.1.1. Instrumentos com critérios explícitos

Em 2018, uma publicação feita por Motter e colaboradores apresentou uma revisão sistemática de instrumentos publicados de 1991 a abril de 2017 e validados com critérios explícitos para avaliação de PIMs. No total foram identificados 36 instrumentos, tendo a sua maioria sido desenvolvida na Europa (15 instrumentos) e América do Norte (13 instrumentos). Das listas identificadas, a maioria (23) foi criada para a população com 65 anos de idade ou mais, em geral. Apenas 3 foram desenvolvidas para utilização em residentes de lares, 2 para idosos hospitalizados e 1 para uso em farmácias comunitárias.

Nesta publicação, foi observado que algumas listas, como Beers, STOPP e FORTA utilizaram a literatura atual sobre efetividade e segurança como evidência para desenvolver as suas próprias listas de PIMs. A maioria das listas utilizou critérios já publicados anteriormente, sendo que dos 36 instrumentos identificados no total, 21 se basearam nos Critérios de Beers, 10 utilizaram os Critérios STOPP e 7 os Critérios McLeod. Alguns instrumentos utilizaram a revisão de literatura e critérios previamente publicados para criar as suas listas (Motter *et al.*, 2018).

A maioria dos instrumentos identificados fornece listas explícitas de fármacos individuais. É interessante observar que 11 instrumentos se focam em PIMs a serem evitados por idosos independente de suas doenças/condições; 22 incluem PIMs a serem evitadas de acordo com doenças/condições específicas; 20 mencionam interações fármaco-fármaco relevantes; 14 apresentam alternativas terapêuticas aos PIMs descritos; 10 contêm considerações especiais

de uso; 29 descrevem doses e duração da medicação que não devem ser excedidas; 8 mencionam duplicações desnecessárias (Motter *et al.*, 2018).

Já em 2022, Schiavo e colaboradores publicaram uma revisão sistemática sobre os instrumentos explícitos para identificação de PIMs. Nesse trabalho foram identificados 58 instrumentos, tendo sido publicados entre 1997 e 2021. Destes, 28 foram desenvolvidos na Europa, 14 nas Américas, 13 na Ásia e 3 na Oceânia. Diferentes métodos foram utilizados para o desenvolvimento dos instrumentos. O mais frequente foi o método de Delphi associado com a revisão sistemática de literatura (21 instrumentos), sendo seguida pelo método de Delphi associado a ferramentas já publicadas (11 instrumentos) e depois pelo método de Delphi apenas (6 instrumentos).

Quanto ao perfil de utentes e ao cenário clínico para os quais os instrumentos foram desenvolvidos, foram identificados 47 instrumentos criados para idosos em geral (sem especificar condições ou morbilidades específicas), 3 para idosos em cuidados paliativos e 2 para idosos polimedicados. No total, 18 instrumentos classificaram os PIMs de acordo com a condição clínica do doente, dosagem e duração da terapia: 12 instrumentos classificaram pela condição clínica e dosagem, 9 pela condição clínica, 5 pela dosagem apenas, 4 pela dosagem e duração da terapia e 1 pela condição clínica e duração da terapia.

Ainda nesta publicação, a justificação para um medicamento ser considerado PIM foi adicionada em 42 instrumentos, e sugestões para o seu manuseamento terapêutico (alternativas terapêuticas e/ou manuseamento clínico) foram apresentadas em 31 instrumentos. As interações envolvendo PIMs foram apresentadas em 37 instrumentos, sendo que 22 apresentavam interações fármaco-fármaco e fármaco-doença, 9 apenas interações fármaco-doença e 6 apenas interações fármaco-fármaco (Schiavo *et al.*, 2022).

Como é evidenciado, a variedade de instrumentos é elevada, sendo que cada um apresenta as suas características e particularidades. Sendo assim, a escolha do instrumento deverá levar em conta as características e condições do doente a ser tratado (Figueiredo *et al.*, 2019).

Como exemplos de instrumentos com critérios explícitos podem ser destacados os Critérios de Beers, STOPP/START (*Screening Tool of Older People's Prescriptions / Screening Tool to Alert to Right Treatment*) e as listas EU(7)-PIM (*EUropean list of Potential Inappropriate Medications*) e GheOP³S (*Ghent Older People's Prescriptions community Pharmacy Screening*).

1.4.1.1.1. Critérios de Beers

Os Critérios de Beers foram inicialmente publicados em 1991 por Beers e colaboradores, com foco na população idosa residente em casas de repouso (Beers *et al.*, 1991). Porém, desde a versão publicada em 1997, os critérios foram ampliados para utilização em idosos em geral (Beers, 1997). Em 2003, a revisão dos critérios passou a ser feita por um painel interdisciplinar (médicos, enfermeiros e farmacêuticos) de especialistas experientes em geriatria, tendo como base a revisão da literatura envolvendo fármacos e seus resultados desfavoráveis em idosos, e a análise e discussão das evidências encontradas. Tendo 7 versões até ao momento, em 2010 o instrumento passou a ser revisto em parceria com a Sociedade Americana de Geriatria (The American Geriatrics Society, 2012; The American Geriatrics Society, 2023). Foram utilizados métodos de consenso para chegar aos critérios existentes, e na versão mais recente utilizou-se o método de Delphi modificado (The American Geriatrics Society, 2023).

Este instrumento tem como objetivo reduzir a exposição de idosos a PIMs ao melhorar a seleção de medicamentos, educar os clínicos e os doentes, reduzir a ocorrência de eventos adversos aos fármacos e servir como uma ferramenta para avaliar a qualidade dos cuidados de saúde, os custos e os padrões de uso de fármacos em idosos (The American Geriatrics Society, 2023).

Estes critérios podem ser definidos como explícitos, e são apresentados em formato de lista de PIMs (fármacos e/ou classes) que devem ter o seu uso evitado em doentes idosos na maioria das situações ou então em cenários específicos, como na presença de algumas doenças ou condições. Na versão de 2023 os Critérios de Beers são apresentados em 6 tabelas: PIMs em idosos (tabela 2); PIMs em idosos com determinadas doenças ou síndromes (tabela 3); fármacos a serem utilizados com precaução em idosos (tabela 4); potenciais interações fármaco-fármaco que podem ser clinicamente importantes e devem ser evitadas em idosos (tabela 5); fármacos que devem ser evitados ou ter a dose ajustada com base na função renal dos idosos (tabela 6); tabela com os fármacos com propriedades anticolinérgicas fortes (tabela 7). As tabelas de critérios apresentam a recomendação relacionada ao PIM e/ou condição do indivíduo, o racional utilizado, a qualidade da evidência e a força da recomendação (The American Geriatrics Society, 2023).

Hoje em dia, o seu público alvo primário são os médicos que atuam na prática clínica, podendo também ser utilizado por farmacêuticos, consumidores, investigadores, gerentes de benefícios farmacêuticos, reguladores e legisladores (The American Geriatrics Society, 2023).

De acordo com a Sociedade Americana de Geriatria (2023), estes critérios podem ser aplicados em indivíduos com 65 anos ou mais e em todos os contextos clínicos de cuidados agudos, ambulatoriais e institucionalizados (com exceção dos cenários clínicos de lares ou de cuidados de fim de vida). Além da farmacoterapia em uso, estes critérios utilizam informações clínicas do indivíduo como valores de CLCr e suas doenças e/ou síndromes.

Embora o instrumento possa ser utilizado internacionalmente, ele foi criado especificamente para utilização nos Estados Unidos da América. Sendo assim, alguns fármacos presentes podem apresentar considerações adicionais em outros países (The American Geriatrics Society, 2023).

Os critérios Beers são tidos como o instrumento com critérios explícitos para determinação de PIMs mais utilizado, reconhecido e aceite mundialmente (Kaufmann *et al.*, 2014; Lavrador *et al.*, 2020), estando entre os dois mais usados no contexto de internamento hospitalar (Alshammari *et al.*, 2020).

1.4.1.1.2. Critérios STOPP/START

O instrumento STOPP/START foi inicialmente desenvolvido por um painel de especialistas da Irlanda e do Reino Unido (Gallagher *et al.*, 2008). Devido à existência de novas evidências científicas, já foram feitas duas revisões resultando nas versões publicadas em 2015 e em 2023. O seu objetivo é definir os problemas de prescrição clinicamente importantes relacionados com PIMs e as Prescrições Potencialmente Omissas (PPOs), podendo assim ajudar na identificação destes e nos processos de desprescrição de medicamentos inadequados, bem como na introdução de medicamentos benéficos como parte da rotina de revisão do regime farmacoterapêutico de idosos com comorbilidades e polimedicados. O instrumento foi pensado para ser utilizado na maioria dos ambientes clínicos. Ele foi validado em diversas populações, configurações clínicas e em diversos países, tendo grande relevância na rotina de prescrição clínica na Europa e fora dela (O'Mahony *et al.*, 2015; O'Mahony *et al.*, 2023).

A sua versão mais atual foi revista por um painel de 11 especialistas de 8 países europeus com experiência em farmacoterapia geriátrica. Como nas versões anteriores, foi utilizada a metodologia Delphi de consenso e a revisão de literatura para levantamento da evidência. A constituição do painel foi feita de maneira a contemplar as diversas práticas de prescrição presentes na Europa (O'Mahony *et al.*, 2023).

Inicialmente havia 87 critérios (65 STOPP e 22 START), seguido por 114 critérios (80 STOPP e 34 START) na segunda versão. Atualmente, são apresentados 190 critérios explícitos

organizados em duas partes: a STOPP, contendo 133 critérios referentes aos PIMs, e a START, contendo 57 critérios referentes às PPOs. Em ambas as partes os critérios são divididos em secções, onde cada um deles representa um sistema do corpo ou classe farmacológica relacionados aos PIMs e PPOs. Adicionalmente, a parte STOPP apresenta secções dedicadas a fármacos que apresentam risco de queda do doente, ao uso de opioides e ao uso de fármacos com propriedades anticolinérgicas (O'Mahony *et al.*, 2015; O'Mahony *et al.*, 2023).

Durante a revisão foi visto que o uso deste instrumento durante internamentos por doença aguda em utentes idosos melhora a adequação da medicação, mantendo-se assim por 6 meses após a prescrição. Além disso, o seu uso dentro das 72h de internamento reduz significativamente as RAMs e a duração do internamento, esta última tendo um impacto de em média 3 dias a menos (O'Mahony *et al.*, 2015).

Até a sua versão 2, esse era o instrumento europeu para avaliação de PIMs com maior aplicabilidade ao nível internacional, estando entre os instrumentos mais utilizados mundialmente (Lavrador *et al.*, 2020), inclusive no contexto de internamento hospitalar (Alshammari *et al.*, 2020). Foi reconhecido por sua fácil organização/consulta e boa sistematização (Lavrador *et al.*, 2020). O facto de a lista contemplar classes terapêuticas facilita a sua aplicação em diferentes países (Figueiredo *et al.*, 2019).

1.4.1.1.3. Lista EU(7)-PIM

O instrumento EU(7)-PIM, também conhecido como Lista Europeia de PIMs para idosos, foi publicado em 2015 visando abranger os PIMs presentes em sete países europeus – Alemanha, Espanha, Estónia, Finlândia, França, Holanda e Suécia – englobando os fármacos comercializados nestes mercados. O objetivo é ser um referencial para analisar os padrões europeus de prescrição de PIMs e ao mesmo tempo ser aplicável na prática clínica como um alerta aos profissionais de saúde no que se refere às prescrições inapropriadas, a necessidade de ajuste de doses e as alternativas terapêuticas (Renom-Guiteras, Meyer & Thürmann, 2015).

A lista foi desenvolvida por 30 especialistas em prescrição geriátrica. Inicialmente foi feita a análise de uma lista preliminar com 184 PIMs preparada com base na Lista PRISCUS (Alemanha), Beers 1997 e Beers 2003 (EUA) e de outras 2 listas locais (uma do Canadá e outra da França). Com base nessa análise, os especialistas sugeriram PIMs adicionais. Em seguida foram feitas duas rondas de discussão com o método de Delphi, para avaliar os fármacos, ajustes de dose e alternativas terapêuticas propostas. Por fim, por meio de consenso, chegou-se à lista final que constitui este instrumento.

No total são 282 critérios divididos em 34 grupos de acordo com a classe farmacológica. Cada critério apresenta o PIM em questão (sendo alguns restritos a determinadas doses ou tempo de duração da terapêutica), o motivo principal para ser um PIM e, adicionalmente, podem também apresentar ajuste de dose e/ou considerações especiais e alternativas terapêuticas. A lista foi criada de forma a que os critérios não dependessem de informações clínicas dos utentes para que possam ser aplicados (Renom-Guiteras, Meyer & Thürmann, 2015).

1.4.1.1.4. Critérios GheOP³S

O instrumento GheOP³S, inicialmente publicado em 2016 por Tommelein e colaboradores, foi concebido na Europa (Bélgica e Holanda) tendo como base os fármacos comercializados no mercado europeu e o papel e necessidades que o farmacêutico comunitário apresenta (Tommelein *et al.*, 2016). A maioria dos instrumentos publicados até ao momento tinham o seu foco no contexto clínico hospitalar e de lares, e frequentemente utilizavam como critérios algumas informações clínicas e laboratoriais que não estão disponíveis aos farmacêuticos comunitários, fazendo com que apenas parte dos critérios pudessem ser considerados nos atendimentos da farmácia comunitária.

O farmacêutico comunitário tem uma atuação importante nos cuidados de saúde primários, principalmente no que se refere a prevenção de PPIs, já que ele está em contacto próximo com os utentes, tem acesso a informações de medicamentos prescritos e de venda livre utilizados pelos utentes e também por ser um especialista em farmacoterapia (Tommelein *et al.*, 2016). Sendo assim, o objetivo do GheOP³S é facilitar a comunicação com utentes e cuidadores e principalmente ser uma ferramenta de rastreio de PPI para farmacêuticos comunitários na rotina de atendimentos na farmácia comunitária.

A metodologia utilizada para o seu desenvolvimento foi a RAND/UCLA (*Research and Development/University of California Los Angeles*) que inclui revisão de literatura e rondas de discussão em que a técnica de consenso de Delphi foi aplicada. A revisão de literatura incluiu a busca de artigos referentes a instrumentos de rastreio de PPI em idosos e também a artigos contendo evidência científica relacionada com os itens criados (Tommelein *et al.*, 2016).

Este instrumento baseia-se em critérios explícitos. A sua primeira versão apresentava 83 itens para identificação de PIMs em idosos, sendo divididos em 5 partes: PIMs independentes do diagnóstico, PIMs dependentes do diagnóstico, PPOs, Interações fármaco-fármaco de relevância específica e Item relacionados aos cuidados gerais que devem ser endereçados pela comunidade farmacêutica. Nas 4 primeiras partes, os critérios são apresentados numa tabela

contendo o fármaco e/ou classe farmacológica, o diagnóstico (quando aplicável) e a alternativa de tratamento. A parte 5 apresenta tópicos importantes para os quais os farmacêuticos comunitários devem estar atentos, e contribui para que o utente seja avaliado de forma mais individualizada. Nessa publicação também se pode encontrar uma lista com os fármacos que apresentam um alto risco de causarem efeitos anticolinérgicos (Tommelein *et al.*, 2016).

Em 2018, Wazzan e colaboradores publicaram um *Addendum* da GheOP³S contendo 61 recomendações referentes a PPIs relacionadas aos READs, que devem ser evitados ou que devem ter a sua dose ajustada em casos onde exista a diminuição da função renal do idoso (Wazzan *et al.*, 2018). Nesta publicação, a lista está organizada por READs, ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Code*) do fármaco, seguida das recomendações de acordo com os níveis de função renal (Wazzan *et al.*, 2018).

Devido à presença de novas diretrizes e evidências clínicas, Foubert e colaboradores reviram o GheOP³S, publicando em 2021 a sua segunda versão com um total de 64 critérios. Desta vez, os critérios foram organizados em diferentes listas e tabelas, mas com uma estrutura muito semelhante: as listas 1 a 5 seguem a organização das partes existentes na versão anterior, apresentando adicionalmente o racional para os critérios em questão. As listas são seguidas pelo *Addendum*, Tabela A e Tabela B. O *Addendum* apresenta os medicamentos que devem ser evitados ou utilizados com cautela em idosos com função renal diminuída, a tabela A apresenta os medicamentos com risco elevado de causar eventos adversos anticolinérgicos e a tabela B indica os medicamentos que aumentam o risco de queda. Nesta versão, os critérios descritos no *Addendum* são apresentados apenas pelo nome do fármaco e/ou classe farmacológica, apontando que as alternativas e recomendações específicas devem ser observadas nos Resumo das Características do Medicamento (RCMs) (Foubert *et al.*, 2021).

Como vantagem, o GheOP³S apresenta uma estrutura que facilita a automatização do rastreio de PPIs, possibilitando que o farmacêutico comunitário possa dedicar mais tempo a outros aspetos do utente. Neste instrumento foi feita a opção de utilizar a classe farmacêutica do fármaco sempre que possível, como por exemplo nomear o critério para AINEs (Anti-Inflamatório Não Esteróide), ao invés de nomear para cada AINE comercializado localmente, fazendo com que a sua aplicação em outros territórios seja facilitada e com que futuras moléculas de mesma classe já sejam cobertas pelo instrumento (Tommelein *et al.*, 2016). Como outra vantagem pode-se apontar o facto dele pode ser aplicado sem os dados clínicos do utente (Foubert *et al.*, 2021).

1.4.1.2. Critérios explícitos relacionados com a função renal diminuída

De entre os instrumentos existentes, os 4 referidos anteriormente apresentam critérios relacionados com a função renal diminuída. Os Critérios de Beers 2023 apresentam 28 critérios nestas circunstâncias, sendo 24 deles apresentados na tabela 6 e 4 outros apresentados nas demais tabelas (The American Geriatrics Society, 2023); a versão 3 do instrumento STOPP/START contém 10 critérios relacionados com o sistema renal que podem ser encontrados na secção E da Lista STOPP – PIMs para farmacoterapia em idosos com doença renal aguda ou crónica com níveis renais abaixo de determinados valores de TFG -e mais 4 na secção E da lista START (O’Mahony *et al.*, 2023); a Lista EU(7)-PIM apresenta 26 critérios relacionados com a função renal diminuída (Renom-Guiteras, Meyer & Thürmann, 2015); a GheOP³S versão 2 apresenta 19 critérios relacionados com a diminuição da função renal, 17 presentes no *Addendum* e mais 2 na lista I (Fourbet *et al.*, 2021).

Um resumo dos PIMs e PPIs apresentados nestes 4 instrumentos pode ser visto na Tabela 2.

Tabela 2: Classes farmacológicas e fármacos inapropriados para idosos com função renal diminuída de acordo com Beers 2023, STOPP versão 3, EU(7)-PIM e GheOP³S versão 2.

Classe farmacológica	Antagonistas dos receptores H2				Procinéticos	Biguanidas	Sulfonilureias		Inibidores da DPP-4	Heparinas	Inibidores diretos da trombina	Inibidores do fator Xa			Outros agentes antitrombóticos	Glicosídeos digitálicos		Antiarrítmicos, classe III	Antianginosos	Antiadrenérgicos de ação central
	Cimetidina	Famotidina	Nizatidina	Ranitidina			Metoclopramida	Metformina				Glibenclamida	Glimepirida	Sitagliptina		Enoxaparina	Dabigatrano			
Beers	X	X	X	-	-	-	-	-	-	X*	X*	X*	-	X*	X*	-	X*	X*	-	-
STOPP	-	-	-	-	-	X*	-	-	-	-	X**	X**			-	-	X*	-	-	-
EU(7)-PIM	-	-	-	X	X*	-	X*	X*	X*	-	-	-	-	-	-	X*	X*	-	X*	X*
GheOP³S	X	X	X	X	-	X*	-	-	-	X**	X ^d	X ^d	X ^d	X ^d	X*	-	X*	-	-	-

Tabela 2 (continuação): Classes farmacológicas e fármacos inapropriados para idosos com função renal diminuída de acordo com Beers 2023, STOPP versão 3, EU(7)-PIM e GheOP³S versão 2.

Classe farmacológica	Diuréticos tiazídicos	Diuréticos análogos das tiazidas	Diuréticos poupadores de potássio				Vasodilatadores periféricos	Bloqueadores adrenérgicos beta sem seletividade cardíaca		Agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina	Fármacos usados na frequência e incontinência urinárias	Antibacterianos					Imunossupressores
			Espironolactona	Eplerenona	Amilorida	Triamtereno		Propranolol	Sotalolol			Amoxicilina com ácido clavulânico	Trimetoprim Sulfametoxazol	Ciprofloxacina	Norfloxacina	Nitrofurantoína	
Fármaco	-	Clorotalidona	Espironolactona	Eplerenona	Amilorida	Triamtereno	Pentoxifilina	Propranolol	Sotalolol	-	Tolterodina	Amoxicilina com ácido clavulânico	Trimetoprim Sulfametoxazol	Ciprofloxacina	Norfloxacina	Nitrofurantoína	Metotrexato
Beers	-	-	X	-	X	X	-	-	-	X	-	-	X	X	-	X	-
STOPP	-	-	X ^c	X ^c	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	X*
EU(7)-PIM	-	-	X	-	-	-	X*	X*	X*	-	X*	-	-	-	-	-	-
GheOP ³ S	X	X*	-	-	X	-	-	-	X*	X	-	X	X	X	X	X	-

Tabela 2 (continuação): Classes farmacológicas e fármacos inapropriados para idosos com função renal diminuída de acordo com Beers 2023, STOPP versão 3, EU(7)-PIM e GheOP³S versão 2.

Classe farmacológica	Anti-inflamatórios não esteroides	Relaxantes musculares de ação central	Antigotosos			Bifosfonatos	Outros fármacos que atuam sobre a mineralização óssea	Opioides			Antiepiléticos			Antipsicóticos			Antidepressivos			Psicoestimulantes e nootrópicos
	Dexcetoprofeno		Baclofeno	Alopurinol	Probenecide			Colquicina	-		Ranelato de estrôncio	Codeína	Tramadol	Gabapentina	Levetiracetam	Pregabalina	Levomepromazina	Clozapina	Risperidona	
Beers	X ^a	X*	-	X*	X*	-	-	-	X*	X	X	X	-	-	-	-	-	X*	-	
STOPP	X ^b	-	-	-	X*	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
EU(7)-PIM	X*	-	-	-	-	-	X*	X*	X*	-	-	-	X*	X*	X*	X*	X*	-	X*	
GheOP ³ S	X ^b	-	X*	-	X*	-	-	-	X*	X	X	X	-	-	-	-	-	X	-	

*critério definido para o fármaco

**critério definido para a classe farmacológica

^a AINE não seletivo, seletivo pra COX-2 (Ciclooxigenase-2), e salicilato não acetilado, e oral e parenteral

^b AINE sistêmico

^c Antagonista do recetor da aldosterona

^d DOAC (*Direct Oral Anticoagulant*)

CAPÍTULO II

OBJETIVO

II. OBJETIVO

É objetivo deste estudo comparar os critérios explícitos de Beers, STOPP, EU(7)-PIM e GheOP³S na deteção de prescrições potencialmente inapropriadas e consequente necessidade de ajustes de dose de medicamentos com base na função renal dos utentes dum grupo real de idosos em cuidados de saúde primários.

CAPÍTULO III

MATERIAL E MÉTODOS

III. MATERIAL E MÉTODOS

1. Características do estudo

Este estudo apresenta um desenho transversal observacional. Foram recolhidos dados demográficos, antropométricos e clínicos da população de idosos inscritos na Unidade de Saúde Familiar (USF) da Serra da Lousã. Esta USF está localizada na região centro de Portugal e encontra-se integrada no Centro de Saúde da Lousã, Agrupamento de Centros de Saúde (ACES) Pinhal Interior Norte (junção do ACES Pinhal Interior Norte I e II desde janeiro 2013).

A condução deste estudo foi aprovada pela Comissão de Ética da Administração Regional de Saúde do Centro em 24 de março de 2022.

Os dados foram obtidos do sistema informático da USF em 1 de abril de 2022.

2. População do estudo

Os critérios de inclusão para este estudo foram:

- Estar inscrito no sistema informático da USF Serra da Lousã;
- Ter mais de 65 anos;
- Estar a tomar pelo menos um medicamento;
- Ter visitado a USF nos últimos 2 anos

Como o sistema informático da USF não é atualizado com informações de óbito dos utentes, foi necessária a criação da variável 'antiguidade' para excluir os utentes inativos da base de dados do estudo (provavelmente falecidos). Como referência foi utilizada a última data de contacto com o utente, podendo ser representada no sistema como a data da última medicação prescrita, do último diagnóstico registado ou do último valor de creatinina determinado. Nos casos em que a data era mais antiga do que 2 anos, a ficha foi considerada obsoleta e o utente inativo, sendo assim excluído do estudo.

3. Recolha dos dados

3.1. Recolha de dados da população

A recolha de dados foi feita de forma anonimizada, tornando assim desnecessária a realização de consentimento informado.

Foram recolhidos dados demográficos (idade e sexo), antropométricos (altura e peso) e clínicos (valor e data de creatinínemia e os medicamentos prescritos com nome, dosagem, forma farmacêutica e data de início da toma).

Todos os dados foram trabalhados utilizando o programa Microsoft Office Excel 2022 (Microsoft, Redmond, Estados Unidos).

3.2. Obtenção da TGF estimada

Com os dados recolhidos, utilizaram-se os valores de creatinínemia sérica (expressa em mg/dl), o sexo, a idade e o peso dos participantes para estimar a TFG de cada um de acordo com a equação de CG (Cockcroft & Gault, 1976):

$$CLCr = \left\{ \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso}}{72 \times SCr} \right\} \times 0,85 \text{ (se mulher)}$$

Onde:

CLCr = Clearance da creatinina em mL/min

Idade - em anos

Peso - em Kg

SCr = creatinínemia - em mg/dL

3.3. Critérios explícitos para deteção de prescrições potencialmente inapropriadas de acordo com a função renal

Para este estudo foram utilizados, para a deteção de PPIs tendo em consideração a função renal, os seguintes instrumentos:

- Critérios de Beers versão 2023 (The American Geriatrics Society, 2023)
- Critérios STOPP/START versão 3 (O'Mahony *et al.*, 2023)
- Lista EU(7)-PIM (Renom-Guiteras, Meyer & Thürmann, 2015)
- Critérios GheOP³S versão 2 (Foubert *et al.*, 2021).

3.4. Aplicação dos instrumentos

Com base nos critérios relacionados com a insuficiência renal, sempre que um fármaco estivesse presente no instrumento ele recebia uma classificação, para o instrumento em específico e para um determinado valor de TFG, de acordo com uma das três categorias:

- ajuste de dose (AD): quando havia instruções para ajuste de dose ou mencionava a necessidade desta a partir de determinado valor de TFG;

- contraindicação (CI): quando era recomendado que o fármaco fosse evitado ou então dito explicitamente que era contraindicado abaixo de determinado valor de TFG;
- precaução (P): quando havia instruções vagas em relação a utilização do fármaco ou comentários mais inespecíficos a respeito da monitorização da utilização abaixo de determinado valor de TFG.

Para a classificação dos fármacos listados no Addendum da lista GheOP³S versão 2, de acordo com o recomendado pelo instrumento, também foi necessária a consulta das recomendações dos RCMs específicos para a observação de instruções relacionadas com a questão renal. De acordo com essas informações foi realizada a classificação conforme as categorias descritas acima. Os RCMs destes medicamentos foram recuperados do *site* do Infomed, a base de dados nacional de medicamentos de uso humano (<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>). Os produtos que não possuem autorização de comercialização pelo Infarmed não foram incluídos no estudo, como aconteceu com as vitaminas e os suplementos.

4. Análise de dados

Os dados recolhidos relativamente aos medicamentos, tal como descrito, foram cruzados com a informação dos utentes incluídos no estudo, tendo em consideração a TFG estimada para cada utente e os medicamentos prescritos. Sempre que a TFG apareceu abaixo do limite especificado para o critério, um alerta foi criado para a prescrição em questão (AD, CI ou P).

Para organização dos dados foi utilizada a Classificação ATC (OMS, 2023) para reunir os fármacos em grupos.

Para a contabilização dos alertas recebidos, nos casos em que o medicamento continha mais de um fármaco na sua composição, os alertas foram contabilizados de acordo com os fármacos que atendem os critérios individualmente. Sendo assim, numa combinação de dois fármacos onde apenas 1 atendesse algum critério, apenas um alerta deveria ser contabilizado. Já no caso de uma combinação onde dois fármacos atendessem a um ou mais critérios, mais de um alerta deveria ser contabilizado.

No caso dos critérios relacionados com interações, estes foram contabilizados como alertas apenas quando o utente em questão apresentava a TFG estimada abaixo do limite e prescrição de pelo menos 2 dos fármacos necessários para que ocorresse a interação.

Foi realizada uma análise descritiva dos resultados obtidos. Os resultados foram calculados por meio do Microsoft Office Excel 2022 (Microsoft, Redmond, Estados Unidos).

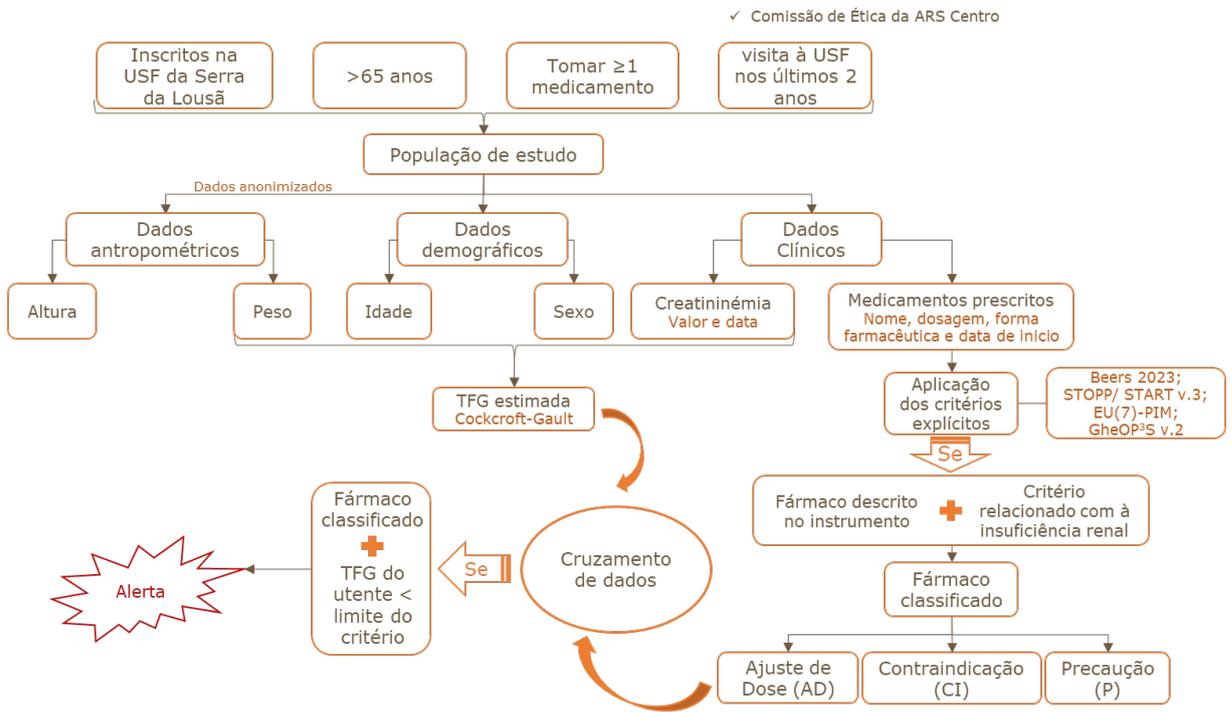


Figura 3: Esquema dos métodos aplicados

CAPÍTULO IV RESULTADOS

IV. RESULTADOS

I. Caracterização da população

I.1. Caracterização sociodemográfica da população total

A base de dados do sistema informático da Serra da Lousã utilizada neste estudo apresentou um total de 3 061 utentes inscritos. Destes, com base no critério de antiguidade do último contacto, 1 859 utentes foram considerados como ativos e, por isso, foram incluídos no estudo (Figura 4). Dos 1 202 utentes que foram excluídos do estudo, 660 (54,9%) eram mulheres e 542 (45,1%) eram homens (Figura 5). A idade média dos utentes inativos é de 85,9 (DP 10,3) anos.

Caracterizando demograficamente a população, observa-se que a maioria dos incluídos são mulheres (1 067 utentes – 57,4%) (Figura 5). A idade média dos participantes é de 76,4 anos (DP 7,7), sendo 76,9 anos (DP 8,9) para mulheres e 75,7 (DP 8,0) para homens.



Figura 4: Número de utentes inscritos na USF da Serra da Lousã e o número de utentes incluídos no estudo.

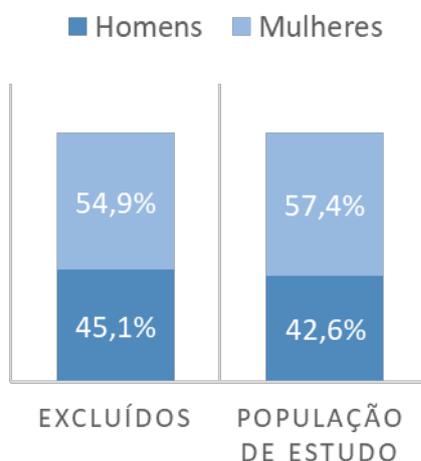


Figura 5: Proporção de homens e mulheres inscritos na USF da Serra da Lousã e da população de estudo.

1.2. Caracterização da população incluída no estudo

1.2.1. Medicação utilizada

Na população do estudo foram utilizados em média 6,2 medicamentos por utente (DP 3,9), sendo que a mediana do número de medicamentos utilizado foi de 5 medicamentos por utente (N=1 859). No total, 1 133 utentes (60,9% da população do estudo) estavam a utilizar 5 ou mais medicamentos.

1.2.2. Função renal

Dos 1 859 incluídos no estudo, 1 811 (97,4%) utentes apresentaram registo de creatinínemia: 1 039 mulheres (97,4% do total de mulheres) e 772 homens (97,7% do total de homens). Destes, todos tinham registo de peso e sexo, possibilitando o cálculo da TFG estimada através da equação de CG.

O valor médio de TFG estimada foi de 68,2 mL/min (DP 23,9), sendo que as mulheres apresentaram uma TFG estimada média de 65,0 mL/min (DP 23,4) e os homens de 72,5 mL/min (DP 23,9). Na Tabela 3 pode-se observar que cerca de um terço da população em estudo apresentou TFG estimada com valores inferiores a 60 mL/min.

Tabela 3: Categorização dos valores de TFG estimada da população em estudo.

TFG estimada (mL/min)	Número total de utentes
≥90	368 (19,8%)
60-89	815 (43,8%)
45-59	333 (17,9%)
30-44	214 (11,5%)
15-29	66 (3,6%)
<15	15 (0,8%)
sem valores	48 (2,6%)

2. Análise das prescrições

2.1. Fármacos prescritos potencialmente inapropriados

Os dados mostram um total de 11 461 prescrições realizadas para os 1 859 utentes do estudo. Destas, 2 825 (24,6%) são de medicamentos classificados pelos instrumentos aplicados como PIMs ou PPIs para doentes com função renal diminuída. Do total de prescrições, 2 424 (21,15%) apresentam fármacos descritos pela GheOP³S (Tabela 4).

Tabela 4: Prescrições de medicamentos classificados como PIMs ou PPIs de acordo com os instrumentos aplicados.

Instrumento	Número de prescrições de PIMs ou PPIs	% do total PIMs identificados	% do total de prescrições
Beers	1775	62,83%	15,49%
STOPP	850	30,09%	7,42%
EU(7)-PIM	495	17,52%	4,32%
GheOP³S	2424	85,81%	21,15%

No que se refere à classe farmacológica destes fármacos, as mais presentes foram os “Agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina” (1 292), “Biguanidas” (404), “Diuréticos tiazídicos” (332) e “Inibidores do fator Xa” (181) (Tabela 5; Figura 6). Já no que diz respeito aos fármacos, os PIMs e/ou PPIs mais prescritos foram a metformina (404 vezes), hidroclorotiazida (332 vezes), perindopril (238 vezes) e ramipril (187 vezes) (Tabela 6; Figura 6).

Tabela 5: Classe farmacológica dos PIMs ou PPIs relacionados com a função renal que foram prescritos.

Classe farmacológica	Procinéticos	Biguanidas	Sulfonilureias	Inibidores da DPP-4	Heparinas	Inibidores diretos da trombina	Inibidores do fator Xa	Glicosídeos digitálicos	Antianginosos	Antiadrenérgicos de ação central	Diuréticos tiazídicos	Diuréticos análogos das tiazidas	Diuréticos poupadores de potássio	Vasodilatadores periféricos	Bloqueadores adrenérgicos beta sem seletividade cardíaca
Número de prescrições	1	404	6	22	2	21	181	30	14	22	332	54	88	12	47
Beers	-	-	-	-	X	X	X	X	-	-	-	-	X	-	-
STOPP	-	X	-	-	-	X	X	X	-	-	-	-	X	-	-
EU(7)-PIM	X	-	X	X	-	-	-	X	X	X	-	-	X	X	X
GheOP ³ S	-	X	-	-	X	X	X	X	-	-	X	X	X	-	X

Tabela 5 (continuação): Classe farmacológica dos PIMs ou PPIs relacionados com a função renal que foram prescritos.

Classe farmacológica	Agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina	Antibacterianos	Imunossuppressores	Anti-inflamatórios não esteroides	Anti-inflamatórios não esteroides de uso tópico	Relaxantes musculares de ação central	Antigotosos	Bifosfonatos	Opioides	Antiepiléticos	Antipsicóticos	Antidepressivos	Psicoestimulantes e nootrópicos	Fármacos usados em oftalmologia - anti-inflamatórios não esteroides
Número de prescrições	1292	3	2	44	18	4	164	57	123	105	55	94	1	6
Beers	X	X	-	X	-	X	X	-	X	X	-	X	-	-
STOPP	-	X	X	X	X	-	X	X	-	-	-	-	-	X
EU(7)-PIM	-	-	-	X	-	-	-	-	X	-	X	X	X	-
GheOP ³ S	X	X	-	X	-	-	X	-	X	X	-	X	-	-

DPP-4 = Dipeptidil peptidase 4

Tabela 6: Prescrição de PIMs ou PPIs relacionados com a função renal.

Classe farmacológica	Procinéticos		Biguanidas		Sulfonilureias		Inibidores da DPP-4		Heparinas		Inibidores diretos da trombina			Inibidores do fator Xa			Glicosídeos digitais		Antianginosos		Antiadrenérgicos de ação central		Diuréticos tiazídicos		Diuréticos análogos das tiazidas		Diuréticos poupadores de potássio				Vasodilatadores periféricos	
	Metoclopramida	Metformina	Glibenclamida	Glimepirida	Sitagliptina	Enoxaparina	Dabigatrano	Rivaroxabano	Apixabano	Edoxabano	Digoxina	Trimetazidina	Rilmenidina	Hidroclorotiazida	Clorotalidona	Espironolactona	Eplerenona	Amilorida	Triamtereno	Pentoxifilina												
Número de prescrições	1	404	4	2	22	2	21	55	88	38	30	14	22	332	54	79	1	5	3	12												
Beers	-	-	-	-	-	X	X	X	-	X	X	-	-	-	-	X	X	X	X	-												
STOPP	-	X	-	-	-	-	X	X	X	X	X	-	-	-	-	X	X	-	-	-												
EU(7)-PIM	X	-	X	X	X	-	-	-	-	-	X	X	X	-	-	X	-	-	-	X												
GheOP ³ S	-	X	-	-	-	X	X	X	X	X	X	-	-	X	X	X	X	X	X	-												

Tabela 6 (continuação): Prescrição de PIMs ou PPIs relacionados com a questão renal.

Classe farmacológica	Bloqueadores adrenérgicos beta sem seletividade cardíaca		Agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina																		
	Propranolol	Sotalol	Captopril	Enalapril	Lisinopril	Perindopril	Ramipril	Cilazapril	Fosinopril	Trandolapril	Zofenopril	Imidapril	Losartan	Valsartan	Irbesartan	Candesartan	Telmisartan	Olmesartan	Azilsartan	Sacubitril	
Número de prescrições	44	3	5	156	92	238	187	2	18	5	2	4	166	144	59	101	53	16	25	19	
Beers	-	-	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
STOPP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
EU(7)-PIM	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GheOP ³ S	-	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Tabela 6 (continuação): Prescrição de PIMs ou PPIs relacionados com a questão renal.

Classe farmacológica	Antibacterianos	Imunossuppressores	Anti-inflamatórios não esteroides										Anti-inflamatórios não esteróides de uso tópico	Relaxantes musculares de ação central	Antigotosos		Bifosfonatos			
	Nitrofurantoína	Metotrexato	Diclofenac	Etodolac	Proglumetacina	Aceclofenac	Ibuprofeno	Naproxeno	Cetoprofeno	Dexcetoprofeno	Celecoxib	Etoricoxib	Flurbiprofeno	Picetoprofeno	Baclofeno	Alopurinol	Colquicina	Ácido alendrónico	Ácido ibandrónico	Risedronato de sódio
Número de prescrições	3	2	11	2	1	1	5	18	1	2	2	1	1	17	4	160	4	53	3	1
Beers	X	-	X	X	-	X	X	X	X	X	X	X	-	-	X	-	X	-	-	-
STOPP	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-	-	X	X	X	X
EU(7)-PIM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GheOP ³ S	X	-	X	X	-	X	X	X	X	X	X	X	-	-	-	X	X	-	-	-

Tabela 6 (continuação): Prescrição de PIMs ou PPIs relacionados com a questão renal.

Classe farmacológica	Opioides		Antiépilepticos			Antipsicóticos			Antidepressivos			Psicoestimulantes e nootrópicos	Fármacos usados em oftalmologia – anti-inflamatórios não esteróides		
	Codeína	Tramadol	Gabapentina	Levetiracetam	Pregabalina	Levomepromazina	Clozapina	Risperidona	Paroxetina	Venlafaxina	Duloxetina		Piracetam	Cetorolac	Bendazac
Número de prescrições	24	99	39	16	50	3	2	50	41	42	11	1	1	3	2
Beers	-	X	X	X	X	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-
STOPP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	X	X
EU(7)-PIM	X	X	-	-	-	X	X	X	X	X	-	X	-	-	-
GheOP ³ S	-	X	X	X	X	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-

DPP-4 = Dipeptidil peptidase 4

Classes farmacológicas	Fármacos
1° - Agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina (1292)	1° - Metformina (404)
2° - Biguanidas (404)	2° - Hidroclorotiazida (332)
3° - Diuréticos tiazídicos (332)	3° - Perindopril (238)
4° - Inibidores do fator Xa (181)	4° - Ramipril (187)
5° - Antigotosos (164)	5° - Losartan (166)

Figura 6: Classes farmacológicas e fármacos mais comumente associados aos PIMs prescritos.

2.2. Prescrições potencialmente inapropriadas atendendo à função renal

Foram realizadas 9 465 prescrições para utentes com TFG estimada menor que 90 mL/min, o que corresponde a 84,5% das prescrições realizadas a utentes com valores de creatinínemia (N = 11 198 prescrições). Quando a TFG estimada menor que 60 mL/min foi utilizada como referencial, identificaram-se 4 932 prescrições realizadas (44,0% do total de 11 198 prescrições consideradas).

3. Alertas gerados na população do estudo

3.1. Alertas e critérios dos instrumentos

No total foram gerados 1 168 alertas (sendo que houve 93 situações onde o medicamento continha fármacos que receberam alertas para 2 critérios diferentes da GheOP³S) (Tabela 7 e Tabela 8). O tipo de alerta mais frequente foi o de AD (986). O instrumento que gerou a maior quantidade de alertas foi a GheOP³S, com 864 alertas (74,0% do total): 770 de ajuste de dose, 39 de contraindicação e 55 de precaução. Todos os alertas do tipo precaução foram gerados por critérios da GheOP³S (Tabela 8). Os critérios responsáveis por gerar a maior quantidade de alertas foram os presentes no *Addendum* da GheOP³S que se referem ao uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (421 alertas), metformina (130), clorotalidona e tiazidas (95), alopurinol (85) e antiepiléticos (62) (Tabela 8).

Tabela 7: Total de alertas gerados de acordo com as suas categorias e os instrumentos.

Categorias	Beers	STOPP	EU(7)-PIM	GheOP ³ S	Total (por tipo de alerta)
AD	90	4	122	770	986
CI	62	24	2	39	127
P	-	-	-	55	55
Total (por instrumento)	152	28	124	864	1168
% do total de alertas	13,0%	2,4%	10,6%	74,0%	-

Tabela 8: Critérios responsáveis por gerar os alertas e sua quantificação de acordo com as suas categorias e os instrumentos.

Instrumento	Critério	AD	CI	P
Beers (Tabela 2)	Digoxina para tratamento primário de fibrilação atrial ou insuficiência cardíaca	4	-	-
Beers (Tabela 5)	Inibidores SRAA ou diurético poupador de potássio interagindo com outro inibidor SRAA ou diurético poupador de potássio.	-	54	-
Beers (Tabela 6)	Baclofeno	-	2	-
	Dabigatran	-	1	-
	Edoxabano	13	-	-
	Espironolactona	-	5	-
	Gabapentina	14	-	-
	Levetiracetam	12	-	-
	Pregabalina	20	-	-
	Rivaroxabano	22	-	-
STOPP (Secção E)	E1 (Digoxina)	4	-	-
	E2 (inibidor do fator Xa)	-	2	-
	E3 (inibidor direto da trombina)	-	1	-
	E4 (AINEs)	-	5	-
	E6 (Metformina)	-	11	-
	E7 (antagonista do recetor da aldosterona)	-	5	-
EU(7)-PIM (Tabela 1)	Antiadrenérgicos de ação central – Rilmenidina	1	-	-
	Agentes betabloqueantes – Propranolol	13	-	-
	Agentes betabloqueantes – Sotalol	1	-	-
	Diuréticos poupadores de potássio – Espironolactona	28	-	-
	Antidepressivos – Paroxetina	21	-	-
	Antidepressivos – Venlafaxina	16	-	-
	Antipsicóticos – Risperidona (>6 semanas)	6	-	-
	Antitússicos – Codeína	11	-	-
	Fármacos redutores de glicose sérica (excluindo insulinas) – Glibenclamida	-	2	-
	Fármacos redutores de glicose sérica (excluindo insulinas) – Glimepirida	1	-	-
	Fármacos redutores de glicose sérica (excluindo insulinas) – Sitagliptina	4	-	-
	Opioide – Tramadol	5	-	-
	Outras preparações cardíacas – Trimetazidina	8	-	-
	Vasodilatador periférico – Pentoxifilina	7	-	-

Instrumento	Critério	AD	CI	P
GheOP ³ S (Addendum)	AINEs sistêmico	-	-	2
	Alopurinol	85	-	-
	Antiepiléticos: Gabapentina, Levetiracetam, Pregabalina	62	-	-
	Clorotalidona e Tiazidas	89	5	1
	Diuréticos poupadores de potássio (ex.: amilorida, espironolactona, triamtereno)	-	5	-
	DOACs: Apixabano, Dabigatran, Edoxabano, Rivaroxabano	43	-	-
	HBPM		-	2
	Inibidor SRAA*	343	28	50
	Metformina	130	-	-
	Sotalol	1	-	-
Tramadol	-	1	-	
GheOP ³ S (Lista I)	#2 – Digoxina	17	-	-

3.2. Alertas e prescrições realizadas

Ao realizar a análise de prescrições realizadas, observou-se que 912 delas receberam alertas, o que corresponde a 9,6% das prescrições feitas a utentes com TFG inferior a 90 mL/min (N = 9 465). Destas, 813 foram para utentes com TFG estimada inferior a 60 mL/min (16,5% do total de 4 932 prescrições feitas para esse grupo de utentes). No total, 66 medicamentos (fármacos ou associações), com 47 fármacos diferentes, receberam alertas. Dos fármacos, os que mais foram associados aos alertas foram a metformina (141), o perindopril (121), o enalapril (112), a hidroclorotiazida (93) e o alopurinol (85) (Tabela 9: Figura 7).

Quanto às classes farmacológicas, as que mais foram associadas aos alertas foram os “Agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina” (509), “Biguanidas” (141), “diuréticos tiazídicos” (93), “Antiepiléticos” (108), e “antigotosos” (85) (Tabela 10). Aqui, no que se refere às categorias de alertas, nota-se um número elevado de alertas associados aos “Agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina” (343 AD, 116 CI e 50 P) (Tabelas 11, 12 e 13). Quanto aos AD, outras duas classes farmacológicas que contribuíram para alertas foram as biguanidas (130) e os antiepiléticos (108) (Tabela 11). Já para a categoria de CI, a segunda classe farmacológica que mais foi associada a esse tipo de alerta foram os “diuréticos poupadores de potássio” (28) (Tabela 12). Na categoria P a maioria dos alertas está relacionada aos “Agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina” (50) (tabela 13).

Tabela 9: Fármacos associados aos alertas de acordo com os instrumentos.

Classe farmacológica	Biguanidas			Sulfonilureias			Inibidores da DPP-4			Heparinas			Inibidores direto da trombina			Inibidor do fator Xa			Glicosídeos digitálicos			Antianginosos			Antiadrenérgicos de ação central			Diuréticos tiazídicos			Diuréticos análogos das tiazidas			Diuréticos poupadores de potássio			Vasodilatadores periféricos			Bloqueadores adrenérgicos beta sem seletividade cardíaca			Agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina				
	Metformina	Glibenclamida	Glimepirida	Sitagliptina	Enoxaparina	Dabigatran	Rivaroxabano	Apixabano	Edoxabano	Digoxina	Trimetazidina	Rilmenidina	Hidroclorotiazida	Clorotalidona	Espironolactona	Pentoxifilina	Propranolol	Sotalol	Captopril	Enalapril	Lisinopril	Perindopril	Ramipril																								
Beers	-	-	-	-	-	1	22	-	13	4	-	-	-	-	5	-	-	-	1	9	3	23	8																								
STOPP	11	-	-	-	-	1	-	1	1	4	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-																								
EU(7)-PIM	-	2	1	4	-	-	-	-	-	-	8	1	-	-	28	7	13	1	-	-	-	-	-																								
GheOP ³ S	130	-	-	-	2	3	22	5	13	17	-	-	93	2	5	-	-	1	1	103	62	98	72																								
Total	141	2	1	4	2	5	44	6	27	25	8	1	93	2	43	7	13	2	2	112	65	121	80																								

Tabela 9 (continuação): Fármacos associados aos alertas de acordo com os instrumentos.

Classe farmacológica	Agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina										Anti-inflamatórios não esteroides				Relaxantes musculares de ação central	Antigotosos	Opioides			Antiepiléticos			Antipsicóticos	Antidepressivos	
	Fosinopril	Imidapril	Losartan	Valsartan	Irbesartan	Candesartan	Telmisartan	Olmesartan	Azilsartan	Sacubitril	Diclofenac	Etodolac	Ibuprofeno	Naproxeno	Baclofeno	Alopurinol	Codeína	Tramadol	Gabapentina	Levetiracetam	Pregabalina	Risperidona	Paroxetina	Venlafaxina	
Beers	1	1	13	9	2	7	3	1	3	4	-	-	-	-	2	-	-	5	14	12	20	-	-	-	
STOPP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
EU(7)-PIM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11	5	-	-	-	6	21	16	
GheOP ³ S	1	2	37	-	2	29	1	4	1	8	1	1	-	-	-	85	-	1	30	12	20	-	-	-	
Total	2	3	50	9	4	36	4	5	4	12	1	1	1	4	2	85	11	11	44	24	40	6	21	16	

Tabela 10: Classes farmacológicas associadas aos alertas de acordo com os instrumentos.

Classe farmacológica	Biguanidas	Sulfonilureias	Inibidores da DPP-4	Heparinas	Inibidores diretos da trombina	Inibidores do fator Xa	Glicosídeos digitálicos	Antianginosos	Antiadrenérgicos de ação central	Diuréticos tiazídicos	Diuréticos análogos das tiazidas	Diuréticos poupadores de potássio	Vasodilatadores periféricos	Bloqueadores adrenérgicos beta sem seletividade cardíaca	Agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina	Anti-inflamatórios não esteroides	Relaxantes musculares de ação central	Antigotosos	Opioides	Antiepilépticos	Antipsicóticos	Antidepressivos
Beers	-	-	-	-	1	35	4	-	-	-	-	18*	-	-	88*	-	2	-	5	46	-	-
STOPP	11	-	-	-	1	2	4	-	-	-	-	5	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-
EU(7)-PIM	-	3	4	-	-	-	-	8	1	-	-	28	7	14	-	-	-	-	16	-	6	37
GheOP ³ S	130	-	-	2	3	40	17	-	-	93	2	5	-	1	421	2	-	85	1	62	-	-
Total	141	3	4	2	5	77	25	8	1	93	2	56	7	15	509	7	2	85	22	108	6	37

* Inclui alertas relacionados às interações medicamentosas

Tabela II: Alertas de “ajuste de dose” e classes farmacológicas.

Classe farmacológica	Biguanidas	Sulfonilureias	Inibidores da DPP-4	Heparinas	Inibidores diretos da trombina	Inibidor do fator Xa	Glicosídeos digitálicos	Antianginosos	Antiadrenérgicos de ação central	Diuréticos tiazídicos	Diuréticos análogos das tiazidas	Diuréticos poupadores de potássio	Vasodilatadores periféricos	Bloqueadores adrenérgicos beta sem seletividade cardíaca	Agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina	Anti-inflamatórios não esteróides	Relaxantes musculares de ação central	Antigotosos	Opióides	Antiepilépticos	Antipsicóticos	Antidepressivos
Beers	-	-	-	-	-	35	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	46	-	-
STOPP	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
EU(7)-PIM	-	1	4	-	-	-	-	8	1	-	-	28	7	14	-	-	-	-	16	-	6	37
GheOP ³ S	130	-	-	-	3	40	17	-	-	89	-	-	-	1	343	-	-	85	-	62	-	-
Total	130	1	4	-	3	75	25	8	1	89	-	28	7	15	343	-	-	85	21	108	6	37

Tabela 12: Alertas de “contraindicação” e classes farmacológicas.

Classe farmacológica	Biguanidas	Sulfonilureias	Inibidores da DPP-4	Heparinas	Inibidores diretos da trombina	Inibidores do fator Xa	Glicosídeos digitálicos	Antianginosos	Antiadrenérgicos de ação central	Diuréticos tiazídicos	Diuréticos análogos das tiazidas	Diuréticos poupadores de potássio	Vasodilatadores periféricos	Bloqueadores adrenérgicos beta sem seletividade cardíaca	Agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina	Anti-inflamatórios não esteroides	Relaxantes musculares de ação central	Antigotosos	Opioides	Antiepléticos	Antipsicóticos	Antidepressivos
Beers	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	18*	-	-	88*	-	2	-	-	-	-	-
STOPP	11	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-	5	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-
EU(7)-PIM	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GheOP ³ S	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	2	5	-	-	28	-	-	-	1	-	-	-
Total	11	2	-	-	2	2	-	-	-	3	2	28	-	-	116	5	2	-	1	-	-	-

* Inclui alertas relacionados às interações medicamentosas

Tabela 13: Alertas de “precaução” e classes farmacológicas.

Classe farmacológica	Biguanidas	Sulfonilureias	Inibidores da DPP-4	Heparinas	Inibidores diretos da trombina	Inibidores do fator Xa	Glicosídeos digitálicos	Antianginosos	Antiadrenérgicos de ação central	Diuréticos tiazídicos	Diuréticos análogos das tiazidas	Diuréticos poupadores de potássio	Vasodilatadores periféricos	Bloqueadores adrenérgicos beta sem seletividade cardíaca	Agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina	Anti-inflamatórios não esteroides	Relaxantes musculares de ação central	Antigotosos	Opioides	Antiepléticos	Antipsicóticos	Antidepressivos
Beers	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
STOPP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
EU(7)-PIM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GheOP ³ S	-	-	-	2	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	50	2	-	-	-	-	-	-
Total	-	-	-	2	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	50	2	-	-	-	-	-	-



Figura 7: Classes farmacológicas e fármacos mais comumente associados aos alertas.

CAPÍTULO V DISCUSSÃO

V. DISCUSSÃO

Este estudo, que tem como objetivo comparar os critérios explícitos de Beers, STOPP, EU(7)-PIM e GheOP³S na deteção de prescrições potencialmente inapropriadas e consequente necessidade de ajustes de dose de medicamentos com base na função renal dos indivíduos, identificou diferenças entre os instrumentos utilizados no que se refere ao número e tipo de fármacos relacionados, conduzindo à emissão de alertas diferentes para as prescrições realizadas na população estudada consoante o instrumento utilizado.

O presente estudo foi realizado na população idosa inscrita na USF 'Serra da Lousã', na região centro de Portugal. Os resultados mostraram um número maior de mulheres do que de homens na população de estudo, o que vai de encontro com a tendência da população portuguesa que apresenta um maior número de mulheres nesta faixa etária devido aos maiores níveis de mortalidade na população masculina (INE, 2022). A idade média dos participantes foi de 76,4 anos (DP 7,7), sendo de 76,9 anos (DP 8,9) para mulheres e 75,7 (DP 8,0) para homens. Estes dados também seguem a tendência dos índices de envelhecimento da população portuguesa (principalmente da situada na região centro do país), indicando que as mulheres apresentam maior longevidade do que os homens (INE, 2022).

A literatura indica que o facto da população idosa viver mais, associada à presença de múltiplas doenças crónicas que necessitam de tratamento farmacológico, faz com que estes indivíduos estejam mais suscetíveis a polimedicação (Chumney & Robinson, 2006). No presente estudo observou-se uma média de 6,2 medicamentos utilizados por utente, sendo que 60,9% da população do estudo estava a tomar 5 ou mais medicamentos. Estes resultados atestam a maior propensão à polimedicação neste grupo populacional.

A TFG estimada média da população do estudo foi de 68,2 mL/min. Além disso, foi observado que grande parte da população apresentava algum grau de comprometimento da função renal, estando mais de 3/4 dos indivíduos com valores de TFG estimada inferiores a 90 mL/min e cerca de 1/3 com valores inferiores a 60 mL/min. Com isso evidencia-se a importância da realização deste estudo, visando identificar os PIM ou PPIs e principalmente realizar os ajustes de doses necessários. Os resultados indicam que 24,6% do total de prescrições feitas foram classificadas pelos instrumentos utilizados como PIMs ou PPIs para população idosa com função renal diminuída. Aqui o instrumento que mais contribuiu para a identificação de prescrições potencialmente inapropriadas foi o GheOP³S (identificando 85,8% do total de PIMs/PPIs), seguido por Beers (62,8%), STOPP (30,1%) e EU(7)-PIM (17,5%).

No que se refere á geração de alertas, os que apresentaram números maiores foram o GheOP³S (74,0% do total de alertas), Beers (13,0%), EU(7)-PIM (10,6%) e STOPP (2,4%). Dentro dos alertas gerados, a grande maioria esteve relacionada com necessidade de ajuste de dose (84,4%), seguida por contraindicação (10,90%) e precaução (4,7%). O instrumento GheOP³S, mais particularmente a parte do *Addendum*, foi o maior contribuidor para estes números, principalmente no que se refere aos alertas de ajuste de doses e precauções (estes últimos sendo 100% gerados pela GheOP³S).

Um ponto que pode justificar esta grande diferença entre estes resultados do instrumento GheOP³S e os dos outros instrumentos é o facto dele apresentar o *Addendum* desenvolvido com foco nas PPI de READ que são frequentemente utilizados em utentes idosos com distúrbios renais (Wazzan *et al.*, 2018). Ao utilizar a classe farmacêutica do fármaco sempre que possível, o instrumento também acaba abrangendo mais fármacos, tendo assim uma maior cobertura na determinação de PPIs.

Quanto ao aspeto de todos os alertas de precaução serem gerados pelo GheOP³S, parece resultar do facto do instrumento remeter para os RCM dos medicamentos a fim de identificar quais os cuidados que devem ser tomados no seu uso. Muitas vezes os RCMs não apresentam informações clínicas claras e objetivas quanto às recomendações de uso em determinadas situações clínicas, recorrendo ao termo 'precaução'. Isso vai de encontro a um estudo que aponta que os RCMs apresentam um déficite de informação clínica relevante, principalmente no que se refere à necessidade de ajuste de dose (Salgado *et al.*, 2013).

A utilização dos RCMs relacionado com o uso da GheOP³S também contribuiu para que apenas este instrumento apresentasse diferentes categorias de alertas para um mesmo fármaco. De facto, o RCM relacionado com um fármaco isolado pode apresentar informações diferentes para um medicamento contendo uma associação entre o fármaco em questão e outra molécula. Um exemplo disso é o alerta de ajuste de dose para o ramipril na sua apresentação isolada e o alerta de contraindicação para o ramipril na sua associação com a felodipina.

Ao abordarmos os fármacos, dos PIMs descritos nos instrumentos, atualmente, 7 deles não são comercializados no mercado português: nizatidina, ranitidina, digitoxina, dofetilida, tolterodina, probenecide e ranelato de estrôncio. Destes, a digitoxina, a tolterodina e o probenecide não apresentam registos de autorização de introdução no mercado (AIM); a nizatidina encontra-se com a AIM caducada, a ranitidina com a AIM suspensa e a dofetilida e o ranelato de estrôncio com as AIMs revogadas pela Infarmed (<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>). Destes, a dofetilida e o probenecide aparecem

como critérios descritos apenas pelo Beers, que leva em consideração o mercado americano como base para a determinação dos fármacos incluídos (The American Geriatrics Society, 2023).

O presente estudo mostra que as classes mais comuns de PPIs foram os “agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina” (1 292 vezes), “biguanidas” (404), “diuréticos tiazídicos” (332) e os “inibidores do fator Xa” (181). Ao analisar os resultados referentes aos alertas recebidos surgem, por ordem decrescente, “agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina” (509 vezes), “biguanidas” (141), “antiepiléticos” (108), “diuréticos tiazídicos” (93), “antigotosos” (85) e “inibidores do fator Xa” (77).

I. Agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina

Os agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina, também tratados pelos instrumentos como inibidores SRAA, são descritos como PPIs pelos instrumentos Beers e GheOP³S. No Beers, eles aparecem como o critério que aborda a interação dos inibidores SRAA com outros da mesma classe ou com os diuréticos poupadores de potássio. Neste estudo, essa classe farmacológica foi a responsável pela maior parte das prescrições classificadas como PPIs (1 292 vezes) e gerando a maior quantidade de alertas (509). Os critérios em questão foram classificados como CI de acordo com o Beers, e como AD, CI e P pela GheOP³S (de acordo com as informações dos RCMs). No total foram 343 AD, 116 CI e 50 P.

Os inibidores SRAA, como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e os antagonistas do recetor da angiotensina II (ARA-II), atuam de forma a diminuir a secreção de aldosterona, diminuindo a excreção de potássio, podendo levar a hipercaliémia. A hipercaliémia em utentes a utilizar inibidores SRAA não é comum em indivíduos com função renal normal, porém é comum quando existe função renal diminuída. Ela também está associada ao aumento do risco de resultados adversos no sistema renal e cardiovascular, especialmente em doentes com DRC. Doentes com fatores de risco para hipercaliémia devem ser acompanhados cuidadosamente. A literatura mostra que os IECAs são responsáveis por 10-38% dos casos de hospitalização por hipercaliémia. Das hipercaliémias que causam risco à vida (concentração de potássio sérico > 6,5 mmol/L), 47,1% são associadas aos IECAs (Ben Salem *et al.*, 2014).

O uso concomitante de inibidores SRAA com diuréticos poupadores de potássio está associado ao aumento no risco de hipercaliémia, já que ambos atuam pelo mecanismo da

diminuição da excreção renal de potássio, através de suas ações no SRAA. (Ben Salem *et al.*, 2014; Currie, 2016). Segundo Hunter e Bailey (2019) o risco de hipercalemiemia é mais comum nos casos onde há dois fármacos bloqueando o sistema renina-angiotensina.

Os diuréticos poupadores de potássio são caracterizados como PPIs pelos 4 instrumentos aplicados. No Beers, essa classe farmacológica é referida no critério de interação com os outros diuréticos poupadores de potássio ou com inibidores SRAA; no STOPP, o critério refere-se apenas aos fármacos antagonistas dos recetores da aldosterona (MRAs); no EU(7)-PIM, o único fármaco especificado é a espironolactona; no GheOP³S, referem-se os diuréticos poupadores de potássio.

No presente estudo, esta classe foi prescrita 88 vezes (79 delas referem-se especificamente à espironolactona). A espironolactona foi um dos fármacos prescritos que mais contribuiu para o número de PIM identificados. Os critérios referentes aos desta classe farmacológica foram classificados como CI pelos instrumentos Beers, STOPP e GheOP³S e como AD de acordo com a lista EU(7)-PIM. No total foram gerados 28 alertas de AD e 28 de CI.

A principal justificação para a existência dos critérios envolvendo os diuréticos poupadores de potássio é a possibilidade de apresentação de hipercalemiemia. Os MRAs - espironolactona e eplerenona - atuam no bloqueio dos recetores da aldosterona presentes em diversos órgãos, não tendo ação apenas nos rins, mas também noutros mecanismos compensatórios mediados pela aldosterona (como a secreção gastrointestinal de potássio e a translocação de potássio extracelular para o meio intracelular). Os outros diuréticos poupadores de potássio - amilorida e triamtereno - atuam nos canais de sódio dos ductos coletores, bloqueando a reabsorção de sódio e diminuindo a excreção de potássio (Ben Salem *et al.*, 2014).

A hipercalemiemia é definida como a apresentação de concentração sérica de potássio acima de 5,0 mmol/L. Os fatores de risco que predisõem os indivíduos à hipercalemiemia são a presença de insuficiência renal crónica moderada-severa, ser idoso e fazer uso combinado de medicamentos que possam causar o aumento da concentração sérica de potássio. No geral, a alteração da homeostase do potássio causada por fármacos ocorre basicamente por duas vias: pela promoção do deslocamento transcelular de potássio ou pela diminuição da excreção renal de potássio (Ben Salem *et al.*, 2014).

A hipercalemiemia pode ser assintomática ou muitas vezes apresentar sintomas inespecíficos. Porém, também é considerada uma condição que coloca a vida em risco (Ben Salem *et al.*, 2014). Ela está associada a uma maior mortalidade e tem como consequência mais importante a apresentação de disritmia cardíaca, podendo ser fatal. Em indivíduos com função renal

anormal a hipercalemi a também pode levar a acidose tubular renal pela diminui o da produ o de am nia (Hunter & Bailey, 2019).

Com base nas informa es relacionadas com os diuréticos poupadores de potássio e com os inibidores SRAA e a ocorrência de hipercalemi a, pode-se concluir que este   um risco sério que pode ser fatal e que   intensificado quando há o uso concomitante de fármacos destas classes, principalmente em indivíduos idosos e com fun o renal diminuida. Isso, somado o facto de essas duas classes farmacológicas juntas contribuirem para a maior parte dos alertas gerados, faz com que seja muito importante a existência destes critérios, podendo a sua ausência, como   o caso do STOPP e da lista EU(7)-PIM para a classe dos inibidores SRAA, levar a prescri o do fármaco de maneira inadequada e a um impacto importante a saúde dos idosos com fun o renal diminuida.

2. Biguanidas

A metformina, integrante da classe das biguanidas,   caracterizada como PIM pelos instrumentos STOPP e GheOP³S. No presente estudo, a metformina foi o segundo PIM mais prescrito (404 vezes). Os critérios referentes aos usos da metformina foram classificados como CI de acordo com o STOPP, e como AD de acordo com o RCM, seguindo as recomenda es de uso da GheOP³S, tendo gerado 11 e 130 alertas, respetivamente.

A metformina   um fármaco de primeira linha no controlo de glicemia na diabetes tipo II em doentes renais cr nicos. Sua molécula não sofre metaboliza o e   excretada de forma não-modificada através da urina, com a semi vida de aproximadamente 5 horas (KDIGO, 2022). De acordo com a diretriz atual para tratamento de diabetes em doentes renais cr nicos da KDIGO, indivíduos com DRC moderada e TFG estimada ≥ 30 mL/min/1,73m² ainda tem benefícios com a metformina e estão elegíveis para o tratamento. Ajustes de dose podem ser necessários em TFG reduzidas, porém o uso da metformina não   indicado em TFG estimadas < 30 mL/min/1,73m², nestes casos a escolha terapêutica deve ser revista e alterada (KDIGO, 2022). Ainda, a metformina deve ser descontinuada temporariamente em casos em que indivíduos com TFG < 60 mL/min/1,73m² apresentem doenças sérias que sejam consideradas fatores de risco para o desenvolvimento de lesão renal aguda (LRA) (KDIGO, 2013).

A metformina atua diretamente na redu o da glicose sérica através da sensibiliza o   insulina, diminui o da neoglic nese e aumento da capta o intracelular da glicose. De entre os seus efeitos adversos está o aumento da produ o de lactato, a diminui o da *clearance* do lactato e o potencial de induzir acidose. Sendo assim, um efeito severo que pode ocorrer   a acidose

láctica associada à metformina (*metformin-associated lactic acidosis* - MALA). A MALA é definida como alterações de lactato ($>5,0\text{mmol/L}$) e do pH ($<7,35$) em situações de uso ou de overdose de metformina. Ela é considerada rara (ocorrência de 1-9 casos/100 000 pessoas), porém a taxa de mortalidade pode chegar a 50% dependendo do quadro clínico. O quadro de MALA pode ser agravado pela insuficiência renal devido a diminuição da *clearance* de metformina e de lactato (Dyatlova *et al.*, 2023).

Devido ao risco de acúmulo de lactato e de declínio da função renal, é recomendado que a TFG seja monitorizada pelo menos uma vez ao ano em indivíduos com $\text{TFG} \geq 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ e de 3-6 meses em $\text{TFG} < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$, fazendo a correção de dose conforme necessário (KDIGO, 2022).

Sendo assim, o facto da metformina não aparecer como PIM, como é o caso dos critérios Beers e EU(7)-PIM, pode causar um impacto importante na saúde dos utentes idosos com função renal diminuída, aumentando a probabilidade e a gravidade da apresentação de um quadro de MALA, podendo inclusive levar à morte.

3. Diuréticos tiazídicos

Os diuréticos tiazídicos são apresentados como parte dos critérios apenas pelo instrumento GheOP³S, sendo responsáveis por 332 PPIs do presente estudo e por 93 alertas (89 AD, 3 CI e 1 P). Os alertas são relacionados com a hidroclorotiazida e medicamentos contendo esse fármaco na sua composição. Aqui novamente os três tipos de classificação de alertas ocorrem devido às informações presentes nos RCM, que são diferentes dependendo da associação presente no medicamento.

A hiponatremia (sódio sérico $<136 \text{ mEq/L}$) induzida por tiazidas é uma consequência conhecida desta classe farmacológica, sendo a principal causa de diminuição de sódio sérico em idosos. Como fatores de risco podem-se elencar a idade acima dos 60 anos, baixa massa muscular, uso de altas doses de tiazida, uso concomitante de alguns fármacos que afetem a homeostase hídrica e a ocorrência de múltiplas comorbilidades (≥ 5). Os níveis de sódio séricos devem ser monitorizados e as doses dos fármacos desencadeantes devem ser baixas em doentes que apresentem fatores de risco para hiponatremia (Liamis, Filippatos & Elisaf, 2016).

A hiponatremia induzida por tiazidas em idosos apresenta diversos mecanismos que podem estar relacionados com a depleção do volume extracelular (exemplos: diminuição da TFG; inibição da diluição urinária devido a diminuição da reabsorção renal; diminuição da massa muscular; diminuição da prostaglandina intrarrenal) ou então à síndrome de secreção

inapropriada de hormona antidiurética (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion* - SIADH) (Liamis, Filippatos & Elisaf, 2016).

A hiponatrémia aguda pode causar sintomas neurológicos que vão desde enjoos, dores de cabeça e vômitos, até edema cerebral, que por sua vez pode levar a convulsões, coma e até a morte. O tratamento da hiponatrémia também não é simples, se feito rapidamente há maior risco de o indivíduo desenvolver a síndrome de desmielinização osmótica, problemas neurológicos e até mesmo de ter um desfecho fatal (Liamis, Filippatos & Elisaf, 2016).

Levando em consideração o facto da hiponatrémia induzida por tiazidas ser a maior causa de hiponatrémias em idosos, as complicações do seu tratamento e a sua seriedade, a falta desta classe como critério nos instrumentos Beers, STOPP e EU(7)-PIM não alerta este risco ao prescritor, podendo resultar em consequências importantes para a saúde e a vida dos utentes.

4. DOACs

Os inibidores do fator Xa (rivaroxabano, apixabano e edoxabano) e os inibidores diretos da trombina (dabigatran) aparecem como PPIs nos instrumentos Beers, STOPP e GheOP³S. No Beers, os critérios referem especificamente o rivaroxabano, o edoxabano e o dabigatran, referindo que o apixabano foi removido da versão anterior por haver evidência da sua segurança em doentes renais avançada; no STOPP, é utilizado a nomenclatura “inibidor do fator Xa” e “inibidores diretos da trombina”; no GheOP³S o critério indica DOACs.

Os resultados do estudo apontam os inibidores do fator Xa como a quarta classe dentro das PPIs (181 vezes), tendo contribuído com o total de 77 alertas. Já os inibidores diretos da trombina não apresentam um grande número de prescrição, apenas 21, contribuindo apenas com a ocorrência de 5 alertas. Os critérios referentes ao uso dos inibidores do fator Xa foram classificados como AD de acordo com Beers e GheOP³S e CI de acordo com STOPP. Já os inibidores diretos da trombina foram classificados como AD pelo GheOP³S e como CI pelos instrumentos Beers e STOPP. No total foram criados 78 alertas de AD (75 para inibidores do fator Xa e 3 para inibidores diretos da trombina) e 4 alertas de CI (2 para cada tipo de inibidor). Dos alertas gerados para os inibidores do fator Xa, os fármacos que mais contribuíram foram o rivaroxabano (22) e o edoxabano (13).

Um risco importante conhecido dos DOACs em doentes renais crónicos são as hemorragias que podem ocorrer devido à acumulação do fármaco (Lutz *et al.*, 2017). Os DOACs são eliminados em grande parte pelos rins, sendo assim, na doença renal avançada a diminuição da *clearance* renal consequentemente leva à diminuição da *clearance* do fármaco, resultando no

seu aumento da concentração plasmática e da sua da atividade (Kubitza, 2010). Adicionalmente, levando em consideração as alterações do volume de distribuição e de massa corpórea que ocorre com a idade, os utentes idosos estão mais predispostos a apresentarem overdoses e suas consequências clínicas. Com isso, para a utilização destes fármacos é de suma importância que seja realizado a monitorização da função renal dos doentes pelo menos anualmente para detecção de alterações renais e possíveis ajustes de dose. Caso a função renal esteja alterada ($CLCr \leq 60$ mL/min) ou então de presença de fatores de riscos adicionais (exemplo: indivíduos idosos, presença de comorbilidades) esta avaliação deve ser feita com maior frequência (Lutz *et al.*, 2017; Steffel *et al.*, 2018). Em caso de desenvolvimento de LRA os DOACs devem ser descontinuados e terapia anticoagulante alterada (Steffel *et al.*, 2018).

Dentre os fármacos desta classe, o que tem a menor taxa de eliminação renal é o apixabano (27%), seguido pelo edoxabano (50%), rivaroxabano (50%, sendo que 1/3 da dose é eliminada na forma não metabolizada do fármaco) e por último o dabigatrano (80%). Com isso vê-se que o dabigatrano é conhecido por ter a maior taxa de eliminação renal, e, portanto, o maior potencial de acumulação em indivíduos com função renal diminuída (Lutz *et al.*, 2017). Dentre outros fatores (por exemplo os diferentes mecanismos de ação entre os tipos de DOACs), este facto possivelmente contribui para que eles sejam menos prescritos para a população deste estudo.

De acordo com o guia europeu para o uso destes fármacos, o ajuste de dose deve ser feito de acordo com os valores de $CLCr$. Em indivíduos com $CLCr \geq 30$ mL/min todos os DOACs podem ser utilizados, porém os inibidores do fator Xa são a escolha de preferência quando comparado com os inibidores diretos da trombina. Nesta população o uso de dabigatrano deve ser feito com cuidado, mesmo com doses ajustadas. No caso de DRC severa ($CLCr$ 15-29 mL/min), o rivaroxabano, apixabano e edoxabano podem ser utilizados com doses reduzidas e com atenção, porém o dabigatrano não está recomendado. Já em doentes com $CLCr < 15$ mL/min, na Europa, o uso de DOACs não é recomendado (Steffel *et al.*, 2018). Doses inadequadas de DOACs têm vindo a ser associadas com o risco de hemorragia *major*, hospitalização e morte (Gruca *et al.*, 2019).

Sendo assim, a falta desta classe farmacológica em critérios explícitos, principalmente dos inibidores do fator Xa, acaba por não alertar sobre o risco de hemorragias importantes e sobre a necessidade do ajuste de dose com base na função renal, podendo colocar os utentes em riscos importantes.

5. Antiepiléticos

Os antiepiléticos gabapentina, levetiracetam e pregabalina aparecem como PPIs nos instrumentos Beers e GheOP³S. No total, 105 prescrições foram classificadas como PPIs devido a esses critérios. No total foram identificados 108 alertas (46 do Beers e 62 do GheOP³S), todos classificados como AD.

Diversos fatores estão envolvidos na escolha do antiepiléticos (*antiepileptic drugs* – AEDs) na hora da prescrição, dentre elas a indicação, tolerabilidade e toxicidade do fármaco. Os AEDs são eliminados por via do metabolismo hepático e/ou pela excreção renal. A gabapentina e a pregabalina apresentam eliminação renal (100% e 90%, respectivamente). Já o levetiracetam apresenta metabolismo hepático e excreção renal (66% via renal e sem metabolização) (Anderson & Hakimian, 2014; Mahmoud, Zhou & Ahmed, 2020).

A *clearance* dos AEDs em idosos reduz-se 20-40% quando comparado com indivíduos não-idosos devido as mudanças fisiológicas relacionadas com o envelhecimento (Perucca, 2007). Adicionalmente, doenças renais são conhecidas por impactar diretamente a excreção dos AEDs que utilizam a via renal para eliminação. Com a diminuição da *clearance* renal ocorre o prolongamento da eliminação e, portanto, uma acumulação do fármaco e seus metabolitos (Mahmoud, Zhou & Ahmed, 2020). Com isso o ajuste de dose é comumente necessário para estes utentes (Perucca, 2007).

A presença de altas concentrações séricas de gabapentina e pregabalina pode levar a tremores, déficit cognitivo, sedação, coma e até à morte (Bonnet & Scherbaum, 2017; Slavova et al., 2018). Já o levetiracetam pode causar diminuição dos níveis de consciência, depressão respiratória e coma (Larkin et al., 2013). Sendo assim, a presença destes fármacos nos instrumentos alerta os prescritores e previne que os idosos com função renal alterada desenvolvam estes eventos graves.

6. Alopurinol

O alopurinol é apresentado como parte dos critérios apenas pelo instrumento GheOP³S, sendo responsáveis por 160 PPIs do presente estudo e por 85 alertas de AD.

O alopurinol é um antigotoso que atua na inibição da produção do ácido úrico por via da inibição da xantina oxidase. Ele é amplamente eliminado de forma não-modificada por via renal, fazendo com que sua semivida dependa da função renal. Não existe um consenso quanto a

dose a ser administrada em doentes renais, porém sabe-se que o ajuste de dose é necessário quando existe disfunção renal (Stamp & Jordan, 2011).

Em doentes renais o uso de ≥ 300 mg/dia de alopurinol foi associado à ocorrência da síndrome de hipersensibilidade ao alopurinol de forma potencialmente fatal. Esta síndrome está associada à acumulação do metabolito oxipurinol e consiste na presença de exantema maculopapular, febre, hepatite, eosinofilia e na deterioração da função renal (Hande, Noone & Stone, 1984). A sua frequência é de 1 em 260 doentes, com tempo médio de uso do fármaco de 2 a 6 semanas (Rachid *et al.*, 2004).

Com base nesse efeito potencialmente fatal, a ausência deste fármaco como parte dos critérios para determinação de PPIs e PIMs nos instrumentos expõe os idosos com função renal diminuída a um risco importante de vida.

De uma forma geral, apesar da variedade de instrumentos disponíveis, as PPIs em idosos com DRC ocorrem em cerca de metade dos indivíduos em contexto de cuidados ambulatoriais. Levando em consideração que os números de medicamentos em uso nos cuidados primários de saúde continuam a aumentar, fica cada vez mais difícil para os profissionais de saúde se manterem atualizados de todas as PPI. Além disso, nem todos os medicamentos vão necessariamente levar a danos de saúde quando prescritos de forma inapropriada. Sendo assim, a tomada de decisão sobre o fármaco e o ajuste de dose (se necessário) a ser prescrito vai depender de diversos fatores, devendo ser feita de maneira individualizada, discutindo os prós e contras da prescrição (Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee *et al.*, 2018; Taji *et al.*, 2020).

Caso seja necessária a prescrição de um medicamento considerado potencialmente inapropriado para idosos com função renal diminuída, alguns cuidados extras devem ser tomados. Primeiramente deve-se determinar o objetivo terapêutico e escolher o fármaco com o melhor perfil risco-benefício de acordo com esse objetivo. É fundamental que seja feita a verificação da função renal do utente, prestando atenção na equação de estimativa da TFG a ser utilizada, já que a equação utilizada pode influenciar de forma importante o ajuste de dose (Eppenga *et al.*, 2016). Em seguida, o ajuste de dose deve ser feito considerando a janela terapêutica. De forma geral, o tratamento deve ser preferencialmente iniciando com doses mais reduzidas e ir incrementando a dose gradualmente de acordo com a resposta e a fase do tratamento. Neste momento é importante que o prescritor se pergunte quais os riscos de uma falta de efeito (no caso de dose subterapêutica) ou de uma toxicidade (em casos de dose muito alta), fazendo assim a avaliação de risco-benefício da dose prescrita. Por último, a monitorização do tratamento deve ser feita de forma a identificar necessidade de adaptações

devido a eventuais falta de efeito e/ou eventos adversos (Eppenga *et al.*, 2016). Aqui é importante realçar que quando um fármaco nefrotóxico é prescrito, o recomendado é fazer o acompanhamento dos níveis da TFG, de eletrólitos e do fármaco de forma regular. Devido ao maior risco que os doentes renais crónicos apresentam para o desenvolvimento de LRA, se a TFG $<60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ e a farmacoterapia incluir fármacos potencialmente nefrotóxicos ou então de excreção por via renal (dentre eles inibidores SRAA, diuréticos, AINEs, metformina, lítio e digoxina), caso haja alguma intercorrência grave que seja um fator de risco para o desenvolvimento de LRA, o fármaco deve ser interrompido de forma temporária (KDIGO, 2013).

CAPÍTULO VI CONCLUSÃO

VI. CONCLUSÃO

A prescrição farmacoterapêutica apresenta grande complexidade em idosos com função renal diminuída, podendo ser desafiante aos profissionais de saúde atuantes nos cuidados primários, principalmente quando há presença de polimedicação. Com isso, os instrumentos com critérios explícitos para identificação de PIMs e PPIs aqui abordados são uma estratégia importante para uma prescrição mais segura e adequada para a população em questão.

O estudo demonstrou que a melhor abordagem será utilizar mais do que um instrumento como referência, assim mais fármacos e possíveis interações serão abrangidos. Porém, na impossibilidade da utilização de diversos instrumentos, o GheOP³S apresenta-se como a opção mais sensibilizada para a questão renal nos utentes idosos, sendo uma boa opção, necessariamente associado aos RCM dos fármacos considerados. A utilização deste instrumento contribui para que, durante a prescrição, o profissional de saúde precise consultar o RCM apenas dos fármacos apontados pelos critérios, e não de todos os medicamentos presentes no regime farmacoterapêutico do utente.

Aqui é importante também realçar que os instrumentos são ferramentas para o auxílio dos profissionais de saúde para a prescrição mais adequada e segura quando se trata de utentes idosos, principalmente aqueles com comprometimento renal e polimedicados. Sendo assim, os critérios não são regras a serem seguidas, e a avaliação médica individualizada ao utente deve ser realizada, avaliando no momento da decisão farmacoterapêutica o objetivo do tratamento, o risco-benefício de acordo com os valores de TFG do utente, com as informações clínicas do indivíduo e com as informações de segurança baseadas em evidência disponíveis para o fármaco. Neste cenário é sempre importante avaliar o impacto da falha ou falta do tratamento com o fármaco considerado e o risco da toxicidade do fármaco. Com a PPI realizada de forma consciente, é importante monitorizar o utente, de forma atenta a observar falta de eficácia, necessidade de novo ajuste de doses, e desenvolvimento de reações adversas.

CAPÍTULO VII
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alshammari H, Al-Saeed E, Ahmed Z, Aslanpour Z. *Reviewing Potentially Inappropriate Medication in Hospitalized Patients Over 65 Using Explicit Criteria: A Systematic Literature Review.* *Drug Healthc Patient Saf.* 2021;13:183-210. Published 2021 Nov 3. doi:10.2147/DHPS.S303101

American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(4):616-631. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x

Anderson GD, Hakimian S. Pharmacokinetic of antiepileptic drugs in patients with hepatic or renal impairment. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(1):29-49. doi:10.1007/s40262-013-0107-0

Barber N. What constitutes good prescribing?. *BMJ.* 1995;310(6984):923-925. doi:10.1136/bmj.310.6984.923

Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med.* 1991;151(9):1825-1832.

Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med.* 1997;157(14):1531-1536.

Ben Salem C, Badreddine A, Fathallah N, Slim R, Hmouda H. Drug-induced hyperkalemia. *Drug Saf.* 2014;37(9):677-692. doi:10.1007/s40264-014-0196-1

Bonnet U, Scherbaum N. How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017;27(12):1185-1215. doi:10.1016/j.euroneuro.2017.08.430

Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW, Ariail JC, Simpson KN. Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clin Interv Aging.* 2008;3(2):383-389. doi:10.2147/cia.s2468

By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71(7):2052-2081. doi:10.1111/jgs.18372

Chapter 6. Drug Elimination and Clearance. In: Shargel L, Wu-Pong S, Yu AC. eds. *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 6e. McGraw Hill; 2012. Acedido em 27 de julho de 2023. <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=513§ionid=41488024>

Charles L, Kumar E, Elghol E, Dobbs B, Tian PGJ, Babenko O. Potentially Inappropriate Medication Use in the Elderly. *Can J Aging*. 2022;41(2):176-183. doi:10.1017/S0714980821000234

Chumney EC, Robinson LC. The effects of pharmacist interventions on patients with polypharmacy. *Pharm Pract (Granada)*. 2006;4(3):103-109.

Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41. doi:10.1159/000180580

Delanaye P, Jager KJ, Bökenkamp A, et al. CKD: A Call for an Age-Adapted Definition. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(10):1785-1805. doi:10.1681/ASN.2019030238

Denic A, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016;23(1):19-28. doi:10.1053/j.ackd.2015.08.004

Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Lipscombe L, Booth G, et al. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults [published correction appears in *Can J Diabetes*. 2018 Jun;42(3):336] [published correction appears in *Can J Diabetes*. 2018 Oct;42(5):575]. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S88-S103. doi:10.1016/j.jcjd.2017.10.034

Dyatlova N, Tobarran NV, Kannan L, North R, Wills BK. Metformin-Associated Lactic Acidosis (MALA). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; April 17, 2023.

Eppenga WL, Kramers C, Derijks HJ, Wensing M, Wetzels JF, De Smet PA. Drug therapy management in patients with renal impairment: how to use creatinine-based formulas in clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(12):1433-1439. doi:10.1007/s00228-016-2113-2

Eurostat. Ageing Europe - statistics on population developments - Statistics Explained. ec.europa.eu. Publicado em julho 2020. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Ageing_Europe_-_statistics_on_population_developments

Figueiredo IV, Lavrador M, Lavrador MA, Cabral AC, Veríssimo MT, Castel-Branco M. *Medicação No Idoso: Benefícios versus Riscos. Novas Edições Acadêmicas; 2019.*

Foubert K, Capiiau A, Mehuys E, et al. Ghent Older People's Prescriptions Community Pharmacy Screening (GheOP³S)-Tool Version 2: Update of a Tool to Detect Drug-Related Problems in Older People in Primary Care. *Drugs Aging.* 2021;38(6):523-533. doi:10.1007/s40266-021-00862-6

Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther.* 2007;32(2):113-121. doi:10.1111/j.1365-2710.2007.00793.x

Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46(2):72-83. doi:10.5414/cpp46072

Glasscock RJ, Rule AD. Aging and the Kidneys: Anatomy, Physiology and Consequences for Defining Chronic Kidney Disease. *Nephron.* 2016;134(1):25-29. doi:10.1159/000445450

Gruca MM, Li Y, Kong X, et al. Creatinine monitoring patterns in the setting of direct oral anticoagulant therapy for non-valvular atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;48(3):500-505. doi:10.1007/s11239-019-01883-0

Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med.* 1984;76(1):47-56. doi:10.1016/0002-9343(84)90743-5

Hanlon JT, Wang X, Handler SM, et al. Potentially inappropriate prescribing of primarily renally cleared medications for older veterans affairs nursing home patients. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12(5):377-383. doi:10.1016/j.jamda.2010.04.008

Hashimoto M, Maeda H, Oniki K, et al. New Insight Concerning Therapeutic Drug Monitoring- The Importance of the Concept of Psychonephrology. *Biol Pharm Bull.* 2022;45(7):834-842. doi:10.1248/bpb.b22-00025

Hunter RW, Bailey MA. Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(Suppl 3):iii2-iii11. doi:10.1093/ndt/gfz206

Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med.* 2021;385(19):1737-1749. doi:10.1056/NEJMoa2102953

Instituto Nacional De Estatística INDE. *Censos 2021. XVI Recenseamento Geral Da População. VI Recenseamento Geral Da Habitação: Resultados Definitivos.* INE; 2022. <https://www.ine.pt/xurl/pub/65586079>

Kaufmann CP, Tremp R, Hersberger KE, Lampert ML. Inappropriate prescribing: a systematic overview of published assessment tools. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(1):1-11. doi:10.1007/s00228-013-1575-8

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Official Journal of the International Society of Nephrology.* 2013;3(1). https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(5S):S1-S127. doi:10.1016/j.kint.2022.06.008

Kim LD, Koncilja K, Nielsen C. Medication management in older adults. *Cleve Clin J Med.* 2018;85(2):129-135. doi:10.3949/ccjm.85a.16109

Kubitza D, Becka M, Mueck W, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(5):703-712. doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03753.x

Larkin TM, Cohen-Oram AN, Catalano G, Catalano MC. Overdose with levetiracetam: a case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38(1):68-70. doi:10.1111/j.1365-2710.2012.01361.x

Lavrador M, Cabral AC, Figueiredo IV, Castel-Branco M, Fernandez-Llimos F. Instrumentos de identificação de uso de medicamentos inapropriados em idosos. In: PROFARMA Programa de Atualização Em Ciências Farmacêuticas: Da Assistência Farmacêutica à Farmácia Clínica: Ciclo 3. Artmed Panamericana; 2020:127-170.

Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation.

Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461-470. doi:10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002

Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate [published correction appears in *Ann Intern Med.* 2008 Oct 7;149(7):519] [published correction appears in *Ann Intern Med.* 2021 Apr;174(4):584]. *Ann Intern Med.* 2006;145(4):247-254. doi:10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00004

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [published correction appears in *Ann Intern Med.* 2011 Sep 20;155(6):408]. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-612. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006

Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Thiazide-associated hyponatremia in the elderly: what the clinician needs to know. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13(2):175-182. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.02.001

Lucchetti G, Lucchetti AL. Inappropriate prescribing in older persons: A systematic review of medications available in different criteria. *Arch Gerontol Geriatr.* 2017;68:55-61. doi:10.1016/j.archger.2016.09.003

Lutz J, Jurk K, Schinzel H. Direct oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease: patient selection and special considerations. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017;10:135-143. Published 2017 Jun 12. doi:10.2147/IJNRD.S105771

Mahmoud SH, Zhou XY, Ahmed SN. Managing the patient with epilepsy and renal impairment [published online ahead of print, 2020 Feb 10]. *Seizure.* 2020;76:143-152. doi:10.1016/j.seizure.2020.02.006

Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN, Paniz ÉV, Paniz VMV. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(6):679-700. doi:10.1007/s00228-018-2446-0

O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2 [published correction appears in *Age Ageing.* 2018 May 1;47(3):489]. *Age Ageing.* 2015;44(2):213-218. doi:10.1093/ageing/afu145

O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3 [published correction appears in *Eur Geriatr Med*. 2023 Jun 16;:]. *Eur Geriatr Med*. 2023;14(4):625-632. doi:10.1007/s41999-023-00777-y

Perucca E. Age-related changes in pharmacokinetics: predictability and assessment methods. *Int Rev Neurobiol*. 2007;81:183-199. doi:10.1016/S0074-7742(06)81011-1

Praxedes MFDS, Pereira GCDS, Lima CFDM, Santos DBD, Berhends JS. Prescribing potentially inappropriate medications for the elderly according to Beers Criteria: systematic review. Prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos segundo os Critérios de Beers: revisão sistemática. *Cien Saude Colet*. 2021;26(8):3209-3219. doi:10.1590/1413-81232021268.05672020

Rachid A, Magalhães FLGM, Tafarel JR, Schmitz R. Óbito decorrente da Síndrome de Hipersensibilidade ao Alopurinol (SHA). *Rev Bras Reumatol*. 2004;44(3):248-250.

Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(7):861-875. doi:10.1007/s00228-015-1860-9

Robine JM, Bassarsky L, Bravo J, Kamiya Y, Wilmoth J. *Population Division Population Division Ageing Populations: We Are Living Longer Lives, but Are We Healthier?* United Nations, Department of Economics and Social Affairs; 2021.

Sabzwari SR, Qidwai W, Bhanji S. Polypharmacy in elderly: a cautious trail to tread. *J Pak Med Assoc*. 2013;63(5):624-627.

Salgado TM, Arguello B, Martinez-Martinez F, Benrimoj SI, Fernandez-Llimos F. Clinical relevance of information in the Summaries of Product Characteristics for dose adjustment in renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(11):1973-1979. doi:10.1007/s00228-013-1560-2

Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med*. 2012;157(7):471-481. doi:10.7326/0003-4819-157-7-201210020-00003

- Schiavo G, Forgerini M, Lucchetta RC, Mastroianni PC. A comprehensive look at explicit screening tools for potentially inappropriate medication: A systematic scoping review. *Australas J Ageing*. 2022;41(3):357-382. doi:10.1111/ajag.13046
- Segal R, Lubart E, Leibovitz A, Iaina A, Caspi D. Renal effects of low dose aspirin in elderly patients. *Isr Med Assoc J*. 2006;8(10):679-682.
- Slavova S, Miller A, Bunn TL, et al. Prevalence of gabapentin in drug overdose postmortem toxicology testing results. *Drug Alcohol Depend*. 2018;186:80-85. doi:10.1016/j.drugalcdep.2018.01.018
- Spinewine A, Schmader KE, Barber N, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised?. *Lancet*. 2007;370(9582):173-184. doi:10.1016/S0140-6736(07)61091-5
- Stamp LK, Jordan S. The challenges of gout management in the elderly. *Drugs Aging*. 2011;28(8):591-603. doi:10.2165/11592750-000000000-00000
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-1393. doi:10.1093/eurheartj/ehy136
- Taji L, Battistella M, Grill AK, et al. Medications Used Routinely in Primary Care to be Dose-Adjusted or Avoided in People With Chronic Kidney Disease: Results of a Modified Delphi Study. *Ann Pharmacother*. 2020;54(7):625-632. doi:10.1177/1060028019897371
- Tommelein E, Mehuy E, Petrovic M, Somers A, Colin P, Boussery K. Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(12):1415-1427. doi:10.1007/s00228-015-1954-4
- Tommelein E, Petrovic M, Somers A, Mehuy E, van der Cammen T, Boussery K. Older patients' prescriptions screening in the community pharmacy: development of the Ghent Older People's Prescriptions community Pharmacy Screening (GheOP³S) tool. *J Public Health (Oxf)*. 2016;38(2):e158-e170. doi:10.1093/pubmed/fdv090
- Traynor J, Mactier R, Geddes CC, Fox JG. How to measure renal function in clinical practice. *BMJ*. 2006;333(7571):733-737. doi:10.1136/bmj.38975.390370.7C

Ungar A, Iacomelli I, Giordano A, Roberts AT, Rafanelli M, Marchionni N. Evaluation of renal function in the elderly, not as easy as it seems: a review. *Aging Clin Exp Res*. 2015;27(4):397-401. doi:10.1007/s40520-014-0311-2

United Nations, Department Of Economic And Social Affairs, Population Division. *World Population Ageing 2020 Highlights: Living Arrangements of Older Persons*. United Nations; 2020.

United Nations, Department Of Economic And Social Affairs, Population Division. *World Population Prospects 2019: Highlights*. United Nations; 2019.

Vrdoljak D, Borovac JA. Medication in the elderly - considerations and therapy prescription guidelines. *Acta Med Acad*. 2015;44(2):159-168. doi:10.5644/ama2006-124.142

Wazzan AAA, Tommelein E, Foubert K, et al. Development and Application of the GheOP³S-Tool Addendum on Potentially Inappropriate Prescribing (PIP) of Renally Excreted Active Drugs (READs) in Older Adults with Polypharmacy. *Drugs Aging*. 2018;35(4):343-364. doi:10.1007/s40266-018-0530-x

WHOCC. WHOCC - ATC/DDD Index. Whocc.no. Published 2019. Acedido a 5 de agosto de 2023. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

World Health Organization. *World Report on Ageing and Health*. World Health Organization; 2015.