



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**IDENTIFICAÇÃO DE POTENCIAIS COMPLEXIDADES
TERAPÊUTICAS NO DOENTE IDOSO INTITUCIONALIZADO: O
EXEMPLO DO IDOSO COM DEMÊNCIA**

Trabalho submetido por
Cristiana Sobral Romão
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2022



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**IDENTIFICAÇÃO DE POTENCIAIS COMPLEXIDADES
TERAPÊUTICAS NO DOENTE IDOSO INTITUCIONALIZADO: O
EXEMPLO DO IDOSO COM DEMÊNCIA**

Trabalho submetido por
Cristiana Sobral Romão
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutor João Pedro Aguiar

novembro de 2022

Dedicatória

Às minhas duas estrelinhas, que sei que gostariam de ver esta etapa da minha vida
concluída.

“Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós.

Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.”

– Antoine de Saint-Exupéry

Agradecimentos

Primeiramente, gostaria de agradecer ao Prof. Doutor João Pedro Teixeira Aguiar por ter aceite ser o meu orientador, por toda a sua disponibilidade, perfeccionismo, empenho, por todas as oportunidades que me proporcionou e o conhecimento que me transmitiu.

A todos os professores que fizeram parte do meu percurso académico. Agradeço os ensinamentos e conhecimento que me transmitiram para eu poder evoluir e me tornar uma boa profissional.

À Egas Moniz, que foi a segunda casa da minha irmã, e agora também a minha. Aqui cresci e vivi momentos que não serão esquecidos.

Agradeço às minhas Beldades, por não me deixarem cair e por estes 5 anos de apoio e de amizade. Houve lágrimas e risos, mas conseguimos conquistar esta etapa juntas! Sei que irão estar sempre presentes na minha vida.

Às minhas madrinhas que me apoiaram desde do começo desta aventura e nunca me deixaram desamparada.

Ao meu cunhado e sobrinhas, por me darem força e por me alegrarem sempre que as coisas corriam menos bem.

Ao António, por todo o carinho, força, ajuda, por nunca me ter deixado desistir e por fazer parte da minha vida.

Por último, os mais importantes, os três pilares da minha vida, a minha mãe, o meu pai e a minha irmã. Aos meus pais por toda a paciência, persistência, carinho, preocupação, ajuda, força, pelos valores que me transmitiram e por terem possibilitado e ajudado a seguir os meus sonhos. À minha irmã, que estava sempre disponível a qualquer hora para me ajudar, por todo o esforço, carinho, por todos os maus momentos em que chorou comigo e por acreditar sempre em mim e nas minhas capacidades.

Muito obrigada!

Resumo

Introdução: Os idosos institucionalizados e com demência têm maior risco de apresentar complexidade terapêutica, que inclui fenômenos como Medicamentos Potencialmente Inadequados (MPI), interações medicamentosas clinicamente relevantes (crDDI), e a utilização de medicamentos com elevado risco de efeitos anticolinérgicos.

Objetivo: Avaliar a prevalência de complexidade terapêutica, MPI, crDDI e medicação com elevado risco de efeitos anticolinérgicos e estudar fatores preditores para um elevado risco de experienciar complexidade terapêutica.

Métodos: Foi realizado um estudo transversal com recurso a dados secundários provenientes de residências seniores (2015-2019). A prevalência de complexidade terapêutica foi definida como o residente apresentar pelo menos um dos seguintes fenômenos: MPI (identificados através dos Critérios de Beers de 2019 e dos critérios EU(7)PIM – operacionalizada em 2021 para Portugal); crDDI (através do *Drug Interaction Checker – Medscape* -, e Resumo de Características do Medicamento – RCM); e índice anticolinérgico (calculado através da escala ACB). Os fatores preditores foram identificados com recurso a uma regressão logística.

Resultados: Dos participantes cerca de 34,0% (n=79) apresentavam demência, sendo que 79,7% (n=63) eram do sexo feminino com uma média de idade de 84±6,8 anos. A prevalência de MPI foi de cerca de 96,2% (n=76) e 86,1% (n=68) com recurso aos critérios de Beers de 2019 e EU(7)PIM, respetivamente. A prevalência de crDDI foi de 44,2% (n=34), enquanto a prevalência de medicamentos com elevado risco de efeitos anticolinérgico foi de 62,3% (n=48). Os fatores preditivos de elevado risco de complexidade terapêutica foram o número de crDDI (OR 4,50; 95% CI 2,29-8,81), idade superior a 85 anos (OR 3,33; 95% CI 1,02-10,92) e o score ACB obtido (OR 2,64; 95% CI 1,69-4,14).

Conclusão: Concluiu-se que idosos com demência têm uma prevalência superior de complexidade terapêutica, nomeadamente MPI, crDDI e medicamentos com elevado score anticolinérgico-. Verificou-se que a idade avançada, o número de crDDI e o score ACB constituem fatores preditores para um risco elevado de experienciar complexidade terapêutica.

Palavras-Chave: Polimedicação; Demência; Idosos; Residências Sêniores.

Abstract

Background: The elderly institutionalised with dementia have a increase risk of medication complexities, which may include Potentially Inappropriate Medications (PIMs), clinically relevant drug-drug interactions (crDDI), and the use of medications with high anticholinergic burden.

Main goals: We aimed to evaluate the prevalence of medication complexities, PIMs, crDDIs, medications with high anticholinergic score and to study predictors for a high risk of experiencing therapeutic complexity.

Methods: A cross-sectional study was undertaken using secondary data from nursing homes (2015-2019). The prevalence of medication complexities was defined as the resident having at least one of the following phenomena: PIMs (identified using the 2019 update of Beers criteria e List EU (7) PIM)- operationalized in 2021 for Potugal); crDDI (identified using the Drug Interaction Checker – Medscape -, and the Summary of Product Characteristics – SmPC); and anticholinergic burden (calculated using ACB scale). The predictive factors were identified with logistic regression.

Results: Of the participants 34.0% (n=79) had dementia and 79.7% (n=63) were female gender with a mean age of 84±6.8 years old. The prevalence of PIM was 96.2% (n=76) and 86.1% (n=68) with the Beers Criteria and the EU(7)PIM List, respectively. The prevalence of crDDIs was 44.2% (n=34), while the prevalence of medications with high anticholinergic burden was 62.3% (n=48). The predictive factors were the number of crDDIs (OR 4.50; 95% CI 2.29-8.81), advanced age (OR 3.33; 95% CI 1.02-10.92) and ACB score (OR 2.64; 95% CI 1.69-4.14).

Conclusions: We found that patients with dementia have a higher prevalence of medication complexities, namely medications with high anticholinergic index, PIMs and crDDIs. It was found that advanced age, the number of crDDIs and the ACB score ar predictive factors for a high risk of experiencing medication complexity.

Keywords: Polypharmacy; Dementia; Elderly; Nursing Homes.

Índice

Capítulo 1 – Estado da Arte	15
1.1. Envelhecimento populacional a nível global e em Portugal.....	15
1.2. População idosa: o que a torna um subgrupo especial?.....	17
1.2.1. Demência nos idosos	19
1.3. A farmacoterapia no doente idoso	20
1.3.1. Polimedicação.....	20
1.3.2. Medicamentos potencialmente inadequados	21
1.3.3. Medicamentos com atividade anticolinérgica	23
1.3.4. Complexidades terapêuticas	24
1.4. Estratégias para otimizar a farmacoterapia do doente idoso	25
1.5. Racional do estudo	27
Capítulo 2 – Objetivos	29
2.1. Objetivo gerais.....	29
2.2. Objetivos específicos.....	29
2.3. Relação entre os objetivos definidos e as questões para investigação	30
Capítulo 3 – Métodos	31
3.1. Desenho de estudo	31
3.2. Local e período do estudo.....	31
3.3. População e amostra	31
3.3.1. Cálculo da dimensão amostra	31
3.3.2. Critérios de elegibilidade.....	32
3.4. Definição e medição dos <i>outcomes</i> em estudo	32
3.5. Recolha de informação	34
3.6. Ética e Confidencialidade.....	34
3.7. Análise de dados.....	34

Capítulo 4 – Resultados	37
4.1. Caracterização sociodemográfica da amostra.....	37
4.2. Caracterização da farmacoterapia de doentes institucionalizados com e sem demência.....	38
4.2.1. Medicamentos potencialmente inadequados	39
4.2.2. Interações medicamentosas	42
4.2.3. Medicamentos com elevado risco de efeitos anticolinérgicos.....	44
4.2.4. Complexidades terapêuticas	46
Capítulo 5 – Discussão	49
5.1. Principais resultados e comparação com possíveis estudos	49
5.2. Limitações e pontos fortes do estudo	54
5.3. Perspetivas futuras e implicação para a prática	55
Capítulo 6 – Conclusão	57
Capítulo 7 – Referências bibliográficas	59
Anexos	67

Índice figuras

Figura 1- Mapa Europeu da população com mais de 65 anos, Retirado de Eurostat 2021	16
Figura 2: Diagrama com passos da desprescrição (Adaptado de Scott et al.).....	26
Figura 3: Fluxograma de seleção da amostra	37
Figura 4: Frequência de medicamentos conforme a classificação ATC.	39
Figura 5: Motivos de interações mais frequentes.....	43
Figura 6: Principais motivos de crDDI.	43

Índice tabelas

Tabela 1: Objetivos gerais, específicos e questões de investigação.....	30
Tabela 2: Caracterização sociodemográfica da amostra em estudo.	38
Tabela 3: Medicamentos potencialmente inadequados (MPI) através dos Critérios de Beers na amostra em estudo.	40
Tabela 4: Medicamentos potencialmente inadequados (MPI) através dos Lista EU (7) PIM na amostra em estudo.	41
Tabela 5: Quantidade de interações na amostra em estudo.....	42
Tabela 6: MPIs responsáveis por crDDI.	44
Tabela 7: Grupos de risco segundo o <i>score</i> anticolinérgico calculado pela escala ACB	44
Tabela 8: MPI identificados com lista EU(7)PIM com score de risco anticolinérgico.	45
Tabela 9: MPIs identificados com Critérios de Beers com Index anticolinérgico	45
Tabela 10: Prevalência de complexidades terapêuticas (MedComplex).....	46
Tabela 11: Fatores preditivos de elevado risco de complexidades terapêuticas.	47

Lista de abreviaturas

ACB - Anticholinergic Cognitive Burden Scale

ADME - Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção

AE - Adverse Events

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

AINES - Anti-inflamatórios Não Esteroides

ATC - Anatomical Therapeutic Chemical

crDDI - Interações medicamentosas clinicamente relevantes

DCI - Denominação Comum Internacional

EUA - Estados Unidos da América

IBP - Inibidores da Bomba de Protões

ICD - International Classification of Diseases

INE - Instituto Nacional de Estatística

MPI - Medicamentos Potencialmente Inadequados

OECD - Organisation for Economic Cooperation and Development

OR - Crude Odds Ratio

PD - Pharmacodynamics

PK - Pharmacokinetics

RAM - Reações Adversas a Medicamentos

RCM - Resumo de Características do Medicamento

SNC - Sistema Nervoso Central

UE - União Europeia

WHO - World Health Organization

Comunicações e Publicações:

Comunicações sob a forma de póster:

Romão C, Aguiar JP. Prevalence of potentially inappropriate medications, clinically relevant drug interactions and anticholinergic burden among Portuguese institutionalized patients with dementia. Póster apresentado no *8th PCNE Working Symposium 2022* (Anexo 1).

Publicação do abstract no *International Journal of Clinical Pharmacy* (Factor de Impacto – 2,305): Abstracts 8th PCNE working symposium ‘Navigating research on pharmaceutical care’. 11–12 February 2022, Lisbon, Portugal. *Int J Clin Pharm* 44, 787–815 (2022). <https://doi.org/10.1007/s11096-022-01407-6>.

Romão C, Aguiar JP. What challenges are we facing regarding medication complexities among elderly patients with dementia in nursing homes? A portuguese cross-sectional study. Póster apresentado no *80th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* (Anexo 2).

Publicações:

Romão C, Aguiar JP. Evaluation of predictive factors for high-risk of medication complexities among elderly patients with dementia in nursing homes. Artigo original a submeter à revista *Frontiers in Psychiatry* (Factor de Impacto – 5,435) em Novembro de 2022.

Capítulo 1 – Estado da Arte

1.1. Envelhecimento populacional a nível global e em Portugal

O envelhecimento populacional está a emergir como uma preocupação mundial, estando o número de pessoas idosas (definido como indivíduos com 65 anos ou mais) a aumentar cada vez mais e de forma exponencial em todo o mundo.

Em 2019, existiam 703 milhões de pessoas com 65 anos ou mais, sendo que as regiões com maior número de idosos eram o Sudeste e Leste Asiático e a Europa e América do Norte com 260 milhões e mais de 200 milhões, respetivamente. No entanto, em 2050, espera-se que esta população duplique, alcançando um valor de 1,5 biliões de indivíduos com 65 anos ou mais, sendo a região do Leste e Sudeste Asiático a que irá sofrer o maior aumento. A região do Norte de África, Ásia Ocidental e África Subsariana também irão registar um aumento considerável deste subgrupo populacional, contrariamente às regiões da Europa, América do Norte, Austrália e Nova Zelândia, onde a população idosa é já significativamente superior. (United Nations, Department of Economic and Social Affairs, 2019)

Em janeiro de 2020, na Europa, 20,6% da população apresentava uma idade igual ou superior a 65 anos. Segundo a **Figura 1**, os países da Europa com maior taxa de idosos são: a Itália (23,2%) a Grécia e a Finlândia (22,3%) e Portugal (22,1%). (Eurostat, 2021)

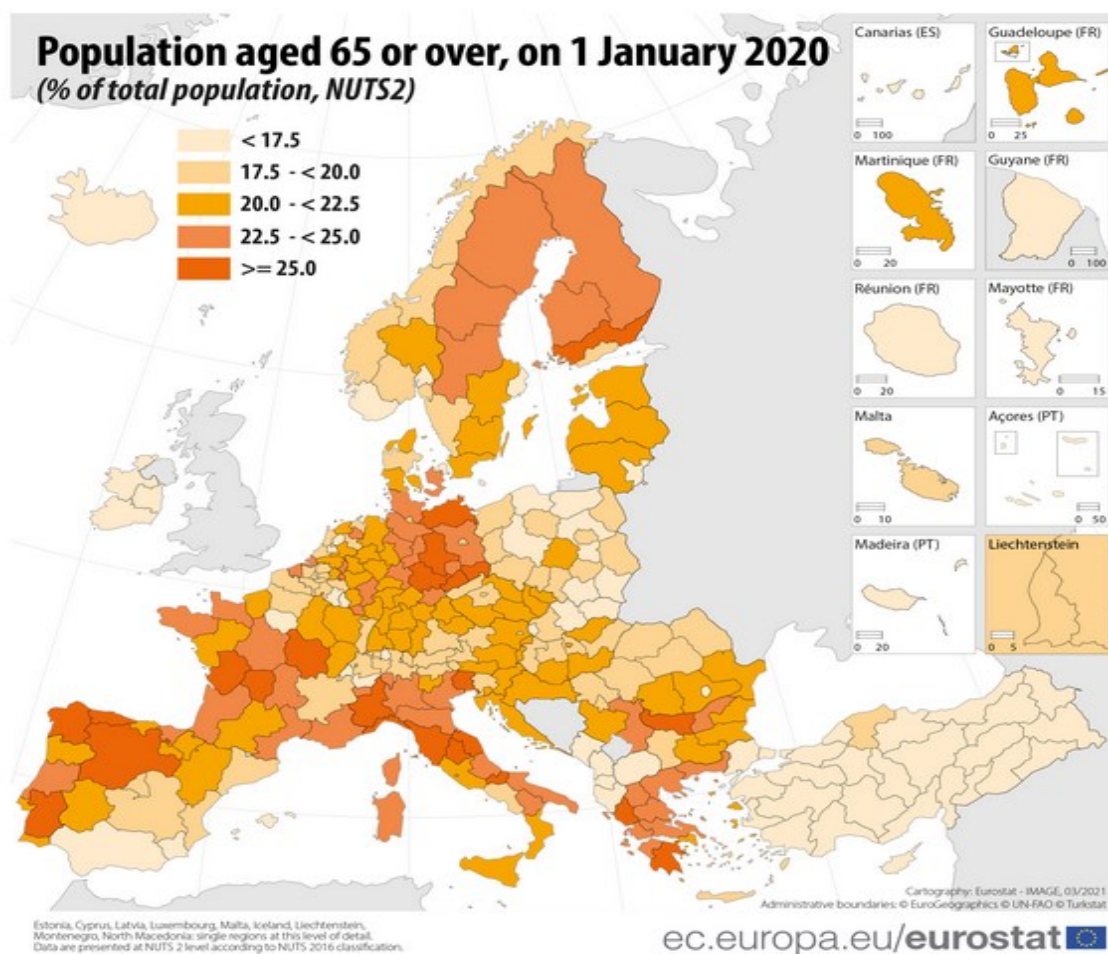


Figura 1- Mapa Europeu da população com mais de 65 anos, Retirado de Eurostat 2021

Entre os países da Europa, Portugal destaca-se, ocupando a terceira posição com o maior índice de envelhecimento, atingindo um valor de 157, ou seja, com uma grande fração da população com 65 anos ou mais, e a União Europeia possui um valor de 132 (Fundação Francisco Manuel dos Santos, 2020) Segundo o Instituto Nacional de Estatística (INE), em 2018, a população idosa, representada pela população com idade igual ou superior a 65 anos, representava 21,8% da população total. Estima-se que o número de indivíduos destas faixas etárias passe de 2,2 milhões (2018) para 2,8 milhões em 2080. Enquanto que a população com menos de 15 anos irá ser menor a 1 milhão em 2080, consequentemente o índice de envelhecimento irá aumentar. (INE, 2019) Em julho de 2022, 23,0% da população portuguesa tinha mais de 65 anos, representando um quinto da população, enquanto que, apenas 13% tem uma idade inferior a 14 anos, demonstrado que a este ritmo Portugal será um país cada vez mais envelhecido. (Santos, 2022)

Os idosos são considerados um subgrupo da população com características especiais, tendo em conta as complexas mudanças fisiológicas a que estão sujeitos ao longo do processo de envelhecimento, aumentando, por um lado, o risco de apresentarem multimorbilidade e, por outro, alterações farmacocinéticas (PK - *Pharmacokinetics*) e farmacodinâmicas (PD - *Pharmacodynamics*), tornando-os mais suscetíveis a possíveis efeitos adversos dos fármacos. (World Health Organization, 2014)

1.2. População idosa: o que a torna um subgrupo especial?

Os idosos estão sujeitos às alterações fisiológicas que podem causar alterações significativas da farmacocinética (ADME – Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção) e da farmacodinâmica de vários fármacos, aumentando, assim, o risco de iatrogenia.

Em termos das alterações farmacocinéticas, a absorção de fármacos cuja forma farmacêutica exige ingestão oral, pode ser afetada pela redução da produção de ácido gástrico, aumentando o pH gástrico. Assim, os medicamentos que sejam bases terão menor dissolução, ao passo que os ácidos fracos poderão ter um aumento da sua dissolução. Para além disso, os que utilizam revestimento entérico são degradados precocemente, reduzindo o seu efeito terapêutico. Além das alterações aqui indicadas, também alguns fármacos utilizados pelos idosos, nomeadamente os inibidores da bomba de prótons (IBP), podem aumentar estes efeitos por diminuírem a produção de ácido gástrico. Outros fatores podem causar alterações na absorção, como a diminuição da motilidade gastrointestinal e o retardamento do esvaziamento gástrico, apesar de esta evidência ser mais forte na absorção de nutrientes. Nos medicamentos cuja forma farmacêutica não requer absorção gastrointestinal não há certezas que a absorção seja alterada. (Maher, Ailabouni, Mangoni, Wiese, & Reeve, 2021)

A segunda etapa da farmacocinética é a distribuição, que pode ser aumentada ou reduzida, devido ao aumento do tecido adiposo, à diminuição do volume total de água corporal e à diminuição da massa muscular. Deste modo, fármacos muito lipofílicos, como o diazepam ou a carbamazepina, por terem um volume de distribuição maior, aumentam o seu tempo de semivida e o risco de toxicidade, ao contrário dos fármacos muito hidrofílicos, como a digoxina, onde o volume de distribuição diminui, aumentando as concentrações plasmáticas logo após a administração. (Maher et al., 2021)

O metabolismo dos fármacos em idosos é influenciado pela redução da circulação sanguínea hepática, pela quantidade de oxigénio, e pela massa do fígado. Estas alterações reduzem o metabolismo de fase 1 (oxidação, redução e hidrólise), enquanto o metabolismo da fase 2 mantém-se inalterado. Fármacos que possuem uma fração livre elevada e muito tóxicos, como a teofilina, propranolol e nifedipina, são afetados, reduzindo o seu metabolismo e aumentando o risco de toxicidade. (Maher et al., 2021)

A fase final é a excreção, que caso ocorra por via renal, pode ser afetada pela redução de glomérulos funcionais e aumento dos danos nos nefrónios. A função renal começa em declínio após os 30 anos, sendo que aos 40 anos o declínio atinge 1%, sendo mais importante em indivíduos com 65 anos ou mais. Esta diminuição da função renal causa então o aumento do tempo de semivida e concentração plasmática, sendo de especial importância em casos de fármacos com o índice terapêutico estreito e nefrotóxicos, como a digoxina e lítio, requerendo uma monitorização mais apertada dos mesmos. (Maher et al., 2021)

Em relação à farmacodinâmica, que estuda o comportamento e o efeito dos fármacos no organismo, existe uma alteração no número de recetores, da sua afinidade para os fármacos e da sua transdução de sinal. Também se verifica diminuição do número de sinapses cerebrais, o que poderá influenciar a sinalização dos recetores e a sua função de ligação, alteração da permeabilidade de certas barreiras fisiológicas, membranas e tecidos, como o tecido pulmonar ou cardíaco. Assim, com estas alterações os idosos poderão estar mais sensíveis ao efeito de certos fármacos, como, por exemplo, o caso de benzodiazepinas ou opióides, e também a diminuição do efeito de fármacos beta-adrenérgicos. (Bowie & Slattum, 2007; Mosca & Correia, 2012; Thürmann, 2020)

Com todas estas alterações fisiológicas, existem vários fatores que podem levar à institucionalização do idoso, como doenças crónicas, incapacidade motora, o aumento de idade, o sexo feminino, as características e disponibilidade do seu cuidador, deficiências visuais e auditivas e doenças do foro psicológico, nomeadamente a demência. Os idosos institucionalizados encontram-se em alojamentos coletivos que fornecem apoio social e cuidados de enfermagem, de utilização temporária ou permanente, e apresentam normalmente uma capacidade funcional reduzida, multimorbilidade, definida

habitualmente pela presença de duas ou mais doenças crônicas no mesmo indivíduo (Quinaz Romana et al., 2019), polimedicação, necessidades de cuidados e de assistência que não conseguem alcançar através das suas relações familiares ou sociais. (Agüero-Torres, Von Strauss, Viitanen, Winblad, & Fratiglioni, 2001; Social, 2012) Estes idosos são, normalmente mais frágeis, tornando-se mais importante a gestão correta e holística do seu regime farmacoterapêutico. Esta fragilidade é definida pelo declínio progressivo relacionado ao estado fisiológico do nosso organismo, sendo que, há uma vulnerabilidade extrema do organismo aos fatores de stress endógenos e exógenos resultando em *outcomes* negativos na saúde. (Cesari, Calvani, & Marzetti, 2017) Num estudo realizado, na Europa, sobre a prevalência de pré-fragilidade e fragilidade, Portugal foi um dos países com maior prevalência de pré fragilidade (47,6%) e fragilidade (15,6%). Este fenómeno aumenta com a idade, sendo que os indivíduos com idade compreendida entre 65 e 74 anos apresentam uma prevalência de 12,2%, aumentando para 48,1% em idosos com idade igual ou superior a 85 anos. A prevalência também difere com o sexo, sendo superior no sexo feminino (19,3%). (Manfredi et al., 2019) Num estudo realizado, no Canadá, em duas residências sêniores, durante 3 anos, verificou-se que a mortalidade a 3 anos em indivíduos frágeis foi de 20,15±1,3 meses, enquanto que nos indivíduos não frágeis foi de 27,1±1,9 meses, tendo sido verificada uma correlação significativa entre estas duas variáveis ($p=0,003$). (Shaw et al., 2019)

1.2.1. Demência nos idosos

Todos os dias são diagnosticados cerca de 10 milhões de novos casos de demência em todo o mundo, sendo a forma mais comum a doença de Alzheimer, correspondendo a 60-70% dos casos.

A demência é um síndrome neurodegenerativo caracterizado pela diminuição da função cognitiva acentuada que pode manifestar-se em perda de memória, desorientação, dificuldade em comunicar e, muitas vezes, é acompanhada por alterações de humor ou mudanças comportamentais. Existem três fases descritas, sendo por ordem cronológica: a *early stage*, caracterizada por pequenos períodos de esquecimentos; a *middle stage* que se inicia por problemas na comunicação, linguagem, confusão, esquecimentos de memórias recentes e existe necessidade de cuidados profissionais, como apoio domiciliário para cuidados de higiene, alimentação e vigilância em algumas atividades

diárias e na administração da medicação para não haver falhas devido a esquecimentos; e, por fim, a *late stage* marcada por dependência total, onde a necessidade de cuidado profissional aumenta, devido a mudanças de humor que podem levar a estados mais agressivos, dificuldade em reconhecer o local onde se encontra e, até mesmo, dificuldade na marcha. (WHO,2022)

Segundo as estatísticas da *Organisation for Economic Cooperation and Development* (OECD), em 2018, 9.1 milhões de pessoas com mais de 60 anos viviam com demência na União Europeia (UE), sendo que se prevê que este valor aumente para 14.3 milhões em 2040. Esta prevalência tende a aumentar com a idade, sendo que entre os 60-64 anos a prevalência de demência é de 1%, enquanto aos 90 anos é de cerca 40%. (OECD/European Union, 2018)

Em Portugal, em 2018, cerca de 184 362 milhares de pessoas com mais de 65 anos foram diagnosticadas com demência, sendo a sua prevalência de 8,33% neste grupo etário. Em 2025, prevê-se que este valor suba para cerca de 8,9% e, em 2050, atingirá 339 992 milhares de pessoas, com uma prevalência de cerca de 13,0%. (Georges, 2019)

1.3. A farmacoterapia no doente idoso

Os idosos têm maior probabilidade de experienciar fenómenos como a multimorbilidade e a polimedicação, que os torna mais suscetíveis a eventuais efeitos adversos, sobretudo reações adversas a medicamentos (RAM), interações medicamentosas clinicamente relevantes (crDDI) e maior probabilidade de usar medicamentos com elevado risco de efeitos anticolinérgicos (conhecido do inglês como *high-AB*).

1.3.1. Polimedicação

A polimedicação define-se como a toma concomitante de cinco ou mais medicamentos prescritos por dia (definição numérica) ou como medicamentos que possam ser inadequados do ponto de vista clínico, tendo em conta o contexto do doente a quem são prescritos (definição qualitativa). A presença de polimedicação está normalmente correlacionada com a presença de medicamentos potencialmente inadequados (MPI). (Bourrel, Zacarin, Rousseau, Montastruc, & Bagheri, 2020)

Em média, uma pessoa idosa toma cerca de dois a nove medicamentos por dia, apresentando uma prevalência de polimedicação entre 11,5 e 62,5%. Isto pode levar a uma cascata de prescrição, ou seja, quando as reações adversas causadas por interações entre os diferentes fármacos são interpretadas como doenças de novo ou como possíveis sintomas de novo e, por isso, são prescritos outros fármacos para resolução destes novos problemas, aumentando assim o número de medicamentos, mas também o risco de iatrogenia. Assim, este fenómeno torna-se um ciclo vicioso, onde mais medicamentos serão prescritos para tratar reações adversas dos medicamentos, podendo aumentar as reações ou originar novos sintomas secundários, levando a mais prescrições e, conseqüentemente medicamentos, para tratar os novos sintomas adversos. (Dagli & Sharma, 2014) A polimedicação (definida como a toma de mais de 5 medicamentos) foi associada a maior risco de hospitalização a 12 meses (Odds Ratio – OR – 1,53; Intervalo de Confiança a 95% – 95% CI – 0,9-2,60; $p < 0,001$), sendo igualmente verdade e com um risco superior para casos graves de polimedicação (definidos como a toma de mais de 10 medicamentos) (OR 3,14; 95% CI 1,41-6,97; $p < 0,001$). (Cadenas et al., 2021) Um estudo realizado, em 2004, em 16 000 residências seniores, nos Estados Unidos da América (EUA), demonstrou que os medicamentos mais comumente encontrados em indivíduos polimedicados são laxantes (47,5%), antidepressivos (46,3%), anti-inflamatórios não esteróides (AINES; 43,6), antiácidos (43,3%) e antipsicóticos (25,9%). O risco de interações entre fármacos aumenta com o número de medicamentos que os doentes tomam, aumentando 50,0% em idosos que utilizam cinco a nove fármacos. Os sinais/sintomas mais comuns e problemáticos nesta faixa etária são as quedas e a demência, podendo ser induzidos ou mesmo agravados pelas interações medicamentosas. Também se deve estar alerta para a incontinência urinária, estado nutricional do doente e diminuição da adesão à terapêutica, devido ao número de medicamentos e às possíveis RAM que daí possam surgir. (Saljoughian, 2019)

A redução e monitorização da medicação deve de ser uma das prioridades, principalmente em lares ou residências seniores.

1.3.2. Medicamentos potencialmente inadequados

Os MPI são definidos como fármacos cujo risco de utilização supera o benefício clínico, podendo, por isso, incrementar o risco de RAM, existindo alternativas mais seguras e igualmente eficazes. Vários estudos indicam que cerca de 90% dos idosos utilizam, pelo

menos, um MPI, variando a sua prevalência entre 26,6% a 97% em idosos institucionalizados. (Peixoto S, Almeida A, 2020) Num estudo realizado em residências seniores e centros de dia, em Portugal, verificou-se que a prevalência de MPI obtida é influenciada pelas diferentes ferramentas utilizadas para a identificação destes medicamentos e o próprio local de prestação de cuidados de saúde (e.g., cuidados de saúde primários, hospitais, lares de idosos). Assim, observou-se que cerca de 56,6% dos doentes tinham pelo menos um MPI, utilizando os critérios de Beers (versão de 2015), 85,5% com os critérios STOPP (versão 2) e, finalmente, 64,4% com a ferramenta EU(7)-PIM. (Monteiro, Canário, Ribeiro, Duarte, & Alves, 2020) De salientar que esta definição de MPI não conota a proibição de utilização destes fármacos nos indivíduos idosos, mas sim a utilização racional dos mesmos de forma a minimizar os eventuais riscos que possam advir do seu uso.

Desde os anos 90, várias ferramentas têm sido desenvolvidas de forma a identificar e quantificar a utilização de MPI. Os critérios de Beers, originalmente desenvolvidos nos EUA, em 1991, e atualizados, pela última vez, em 2019, são uma ferramenta universalmente utilizada para identificar MPI, contribuindo para a otimização do regime farmacoterapêutico do doente idoso. Estes critérios foram inicialmente operacionalizados para Portugal, em 2008, tendo sido revistos pela última vez em 2015 (Soares MA, 2017) e incluem: a) medicamentos a evitar independentemente de comorbilidades prévias; b) medicamentos que devem ser evitados em indivíduos idosos com determinadas comorbilidades; c) fármacos que devem ser utilizados com precaução; d) interações medicamentosas relevantes; e) fármacos com forte atividade anticolinérgica; e f) fármacos que necessitem de ajuste de doses com base na função renal. (Fick et al., 2019) Uma das limitações destes critérios, e transversal a muitas das outras ferramentas que têm sido desenvolvidas, é o facto de serem concebidas para populações específicas ou para determinados países e, por isso, poderão existir diferenças nos mercados dos medicamentos em países ou mesmo continentes distintos. Além disso, esta limitação pode condicionar uma subdeteção de MPI. (Peixoto S, Almeida A, 2020)

A lista EU(7)-MPI foi desenvolvida, em 2015, e contou com a colaboração estabelecida por 7 países da União Europeia (Espanha, França, Alemanha, Finlândia, Estónia, Suécia e Holanda). Mais tarde, devido à falta de ferramentas adequadas à realidade portuguesa,

decidiu-se operacionalizar esta lista ao contexto português, sendo que verificaram se os medicamentos da lista original possuíam Autorização de Introdução no Mercado (AIM), através do seu código ATC, e a base de dados Infomed. No final, a lista já operacionalizada continha 184 medicamentos potencialmente inadequados, mais precisamente 178 princípios ativos, 5 classes terapêuticas e um esquema terapêutico utilizado nas insulinas, *sliding scale*.

Esta lista tem sempre presente o código ATC de cada substância ativa/classe terapêutica, seguida do nome, da razão de ser considerado MPI, ajuste de dose, posologia ou informações especiais e alternativas terapêuticas que não sejam consideradas MPI. (D. A. Rodrigues et al., 2020)

Um estudo realizado, em 2020, no centro de Portugal, verificou que em 210 indivíduos com mais de 65 anos institucionalizados, cerca de 82,4% são polimedicados, tendo-se identificado 469 MPI e 86,4% dos participantes usava pelo menos um MPI. (Plácido et al., 2022)

1.3.3. Medicamentos com atividade anticolinérgica

Os medicamentos com atividade anticolinérgica são frequentemente indicados como MPI. Estes medicamentos inibem o sistema colinérgico e podem afetar vários órgãos e sistemas, como o coração, os olhos, a pele, o cérebro, o sistema gastrointestinal e a bexiga. Entre os efeitos adversos provocados por esta classe farmacológica encontra-se a delírio, confusão, tonturas, sedação, visão desfocada, midríase, xerose, taquicardia, retenção urinária e obstipação. Este último efeito é um dos mais relevantes, principalmente em idosos que são o grupo que se encontra mais suscetível à ocorrência destes efeitos. Nos idosos, estes efeitos podem aumentar a ansiedade, o risco de quedas e prejudicar o seu estado nutricional. (Bourrel et al., 2020; Migirov A, 2020)

Para identificar o risco anticolinérgico, existem calculadoras ou escalas que avaliam e classificam os medicamentos de 0 a 3, conforme o seu potencial anticolinérgico. Se um medicamento tiver um forte potencial anticolinérgico apresentará uma pontuação igual ou superior a 3, aqueles em que o seu potencial calculado se encontrar entre 1 e 3, terão uma carga anticolinérgica baixa. Se o resultado for zero, o medicamento não terá qualquer efeito anticolinérgico. (Valladales-Restrepo, Duran-Lengua, Castro-Osorio, & Machado-Alba, 2020)

Apesar de serem uma ferramenta objetiva, reprodutível e facilmente aplicadas num curto espaço de tempo, especialmente ao utilizar-se calculadoras online, apresentam algumas limitações, nomeadamente o facto de não considerarem interações entre fármacos, comorbilidades, função renal, permeabilidade da barreira hematoencefálica, não considerarem a dose diária de cada fármaco. (López-Álvarez, Sevilla-Llewellyn-Jones, & Agüera-Ortiz, 2019)

A escala ACB (*Anticholinergic Cognitive Burden Scale*) foi desenvolvida por *Boustani et al*, em 2008, para relacionar a atividade anticolinérgica dos fármacos com a função cognitiva dos idosos, sendo que quanto maior for o resultado obtido na calculadora, maior é o risco de declínio da função cognitiva. (Boustani, Campbell, Munger, Maidment, & Fox, 2008)

Num estudo realizado em residências seniores de 7 países europeus (Finlândia, França, Itália, República Checa, Inglaterra, Alemanha, Países Baixos) e um não europeu (Israel), verificou-se, com a escala ACB, que 53,8% dos indivíduos com demência possuíam pelo menos um medicamento anticolinérgico na sua terapêutica e a atividade foi associada à ocorrência de delírio (OR 1,14; 95% CI 1,06-1,23; $p= 0.001$). (Oudewortel et al., 2021)

1.3.4. Complexidades terapêuticas

A complexidade terapêutica é um desafio na prática clínica, sendo muitas vezes prescritos diferentes medicamentos por diferentes médicos, acabando por existir duplicações da terapêutica, ou serem medicamentos *look a like or sound a like*, ou podendo até criar confusão e dificuldade na gestão dos mesmos e, por isso, incrementar o risco de iatrogenia no doente idoso.

Para avaliar a complexidade terapêutica é necessário rever todo o regime terapêutico e história clínica do doente. A polimedicação, medicamentos/regimes potencialmente inadequados, complicações, como efeitos adversos a medicamentos e interações medicamentosas, são alguns fatores que podem aumentar a complexidade terapêutica e poderão ser evitados através da análise do regime farmacoterapêutico do doente. (Nagel, 2019)

Existem fenómenos que se encontram associados a outros, ou seja, um dos fenómenos estar presente significa que existe uma forte possibilidade de outro também estar, como por exemplo a polimedicação e MPIs. Num estudo realizado, em 2022, em idosos institucionalizados em Viseu, verificou-se uma forte associação e estatisticamente significativa ($p < 0,001$) entre a polimedicação e os MPI, sendo que 90,8% dos participantes que eram polimedicados tinha, pelo menos um MPI. (Caçador et al., 2022) Num estudo espanhol, em León, com 218 idosos institucionalizados, no qual estudaram diferentes fenómenos como a polimedicação, MPI e crDDI a moderadas, verificou-se uma associação entre MPI e polimedicação e interações medicamentosas (moderadas e crDDI), sendo o OR de 3,158 ($p < 0,001$) e de 4,617 ($p < 0,001$), respetivamente. (Díez et al., 2022)

1.4. Estratégias para otimizar a farmacoterapia do doente idoso

Uma revisão farmacoterapêutica regular melhora a prescrição, a prestação de cuidados e reduz a probabilidade de virem a usar MPI.

Esta revisão evoluiu para uma abordagem mais holística, ou seja, não se centra só nos fármacos utilizados e nas suas interações, tendo também em consideração as comorbilidades, o seu estado funcional, os objetivos da terapêutica e a sua qualidade de vida. A desprescrição, incluída nesta nova abordagem, é o “processo clinicamente supervisionado de suspender ou reduzir a dose de medicamentos em que os riscos da sua utilização excedem os benefícios clínicos”. Esta intervenção tem demonstrado reduzir a utilização de MPI a 12 meses na população com 65 anos ou mais, tendo-se verificado uma diminuição de 37,0% no grupo de intervenção ao fim de um ano, enquanto que no grupo de controlo foi de apenas 19,0% ($p < 0,001$). (Bloomfield et al., 2020)

Em 2015, *Scott et al.* identificaram 5 passos a realizar para a desprescrição de fármacos, tendo sempre em conta as preferências do doente, e uma versão anterior a este protocolo obteve a validade de construto, ou seja, consegue representar na prática o que promete a nível teórico, por uma coorte de farmacêuticos e prescritores (**Figura 2**).

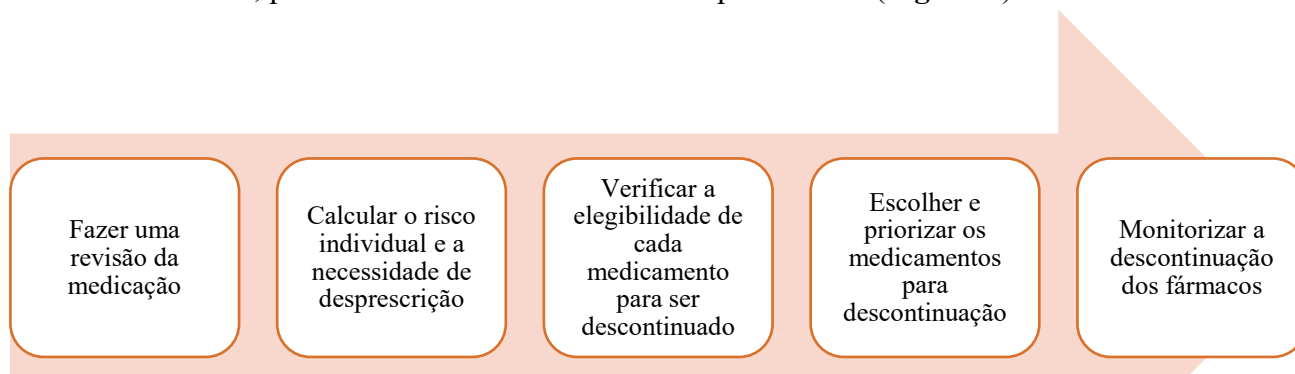


Figura 2: Diagrama com passos da desprescrição (Adaptado de *Scott et al.*)

No passo 1, pretende-se verificar se ainda há indicação clínica para a administração de certos medicamentos, perguntar junto do utente se está a realizar a medicação corretamente ou se deixou de tomar algum medicamento. No passo seguinte, deve ser feita uma análise para verificar o risco de interações, polimedicação, e medicamentos com maior risco de efeitos adversos anticolinérgicos, e, também fatores individuais como idade, comorbilidades, diferentes prescritores e função cognitiva diminuída. No terceiro passo, verificar se ainda há indicação clínica para o uso daquele fármaco, se fazem parte da cascata de prescrição, se o benefício é superior ao potencial risco, se os fármacos são inefetivos ou se os sintomas já se encontram resolvidos. Na penúltima etapa deve-se priorizar os fármacos com mais efeitos adversos ou maior risco de causar RAM, os fármacos que não causam síndromes de abstinência e que são mais fáceis de descontinuar e o fármaco que é mais aceitável descontinuar pelo doente. Por fim, explicar ao doente como é que o processo de descontinuação vai decorrer, descontinuar um medicamento de cada vez e verificar se há retorno de sintomas devido à patologia ou se há benefício e explicar quais os medicamento que podem causar sintomas de abstinência para o doente estar alertado. (Scott et al., 2015)

Um estudo realizado, em 2019, demonstrou o papel fundamental que os farmacêuticos têm nas equipas multidisciplinares com o objetivo de identificarem problemas

relacionados com a medicação que pudessem estar na origem de distúrbios cognitivos. Estes profissionais identificaram 166 problemas que envolviam a cognição, sendo que 79,0% dos participantes possuía pelo menos um problema, onde 34,0% eram problemas de uso excessivo ou de falta de *compliance*, 13,8% dos problemas identificados eram casos de falta de eficácia de fármacos ou dosagens subterapêuticas. A maioria dos problemas identificados encontravam-se relacionados com a segurança (52,0%) associados a benzodiazepinas e medicamentos anticolinérgicos. Por fim, 19,0% das recomendações foram a diminuição de dose e 23,0% de descontinuação do medicamento. (Levine et al., 2020)

Deste modo, e tendo em conta que o idoso institucionalizado se encontra mais vulnerável a iatrogenia dada a sua complexidade terapêutica, torna-se crucial caracterizar e estudar a prevalência destes fenómenos, MPI, interações medicamentosas e atividade colinérgica, numa população de idosos institucionalizados, com particular relevância nos idosos que vivem com demência.

1.5. Racional do estudo

Tendo em conta que os doentes idosos estão sujeitos a alterações fisiológicas que alteram a sua resposta aos fármacos, bem como a maior tendência para experienciar fenómenos como a multimorbilidade e polimedicação, existe um risco superior de poderem vir a sofrer eventos iatrogénicos. Sobretudo se considerarmos um subgrupo mais frágil e com maior uso de medicamentos com risco de RAM, nomeadamente os idosos institucionalizados e com demência, torna-se crucial avaliar determinados fenómenos que aumentam a sua complexidade terapêutica. Este conceito, apesar de entrar em linha de conta com o regime farmacoterapêutico completo, ou seja, doses, posologia, duração de tratamento, neste estudo foi apenas considerado como a presença de pelo menos um dos seguintes: MPI, crDDI e medicamentos com risco elevado de efeitos anticolinérgicos. Assim, pretende-se medir a prevalência destes fenómenos e, sobretudo, estudar a sua associação por forma a desenvolver intervenções futuras que permitam aos profissionais de saúde estar mais alerta para a sua ocorrência com a vista a prevenção dos mesmos e aumento da segurança do doente. Além disso, pretende-se ainda avaliar possíveis preditores de risco elevado de experienciar complexidades terapêuticas que possam ser futuramente utilizados em estudos subsequentes.

Capítulo 2 – Objetivos

2.1. Objetivo gerais

Os principais objetivos deste trabalho foram:

1. Estudar a prevalência de complexidades terapêuticas, MPI, crDDI e de medicamentos com elevado risco de efeitos anticolinérgicos em doentes institucionalizados, com particular enfoque nos idosos que vivem com demência;
2. Avaliar possíveis preditores de elevado risco de experienciar complexidades terapêuticas neste grupo de doentes.

2.2. Objetivos específicos

Os objetivos específicos do projeto foram:

1. Caracterizar a amostra de doentes incluídos, subdividindo-a em dois grupos (com e sem demência);
2. Caracterizar a prevalência de demência encontrada na amostra final;
3. Comparar a prevalência de MPI, crDDI e de medicamentos com elevado risco de efeitos anticolinérgico nos dois grupos definidos;
4. Comparar a prevalência de MPI entre os dois critérios utilizados;
5. Identificar MPI *off label* e MPI responsáveis por crDDI;

2.3. Relação entre os objetivos definidos e as questões para investigação

Tabela 1: Objetivos gerais, específicos e questões de investigação

Objetivos gerais	Objetivos específicos	Questões de investigação
Estudar a prevalência de MPI, crDDI e medicamentos com elevado risco de efeitos anticolinérgicos em doentes institucionalizados com demência	Comparar a prevalência de MPI, crDDI e de medicamentos com elevado risco de efeitos anticolinérgicos nos dois grupos definidos.	- Será que no subgrupo dos idosos institucionalizados com demência existe uma maior prevalência destes fenómenos? - Qual é a classe farmacológica mais identificada como MPI?
	Comparar a prevalência de MPI com recurso a duas ferramentas distintas.	- Será a prevalência de MPI é superior ao utilizar-se uma ferramenta operacionalizada para a população portuguesa e mercado português?
	Identificar MPI <i>off label</i> e MPI responsáveis por crDDI.	- Existirão mais MPI <i>off label</i> responsáveis por crDDIs do que MPI?
Investigar complexidades terapêuticas envolvendo os fenómenos em estudo	Caracterizar a prevalência de complexidades terapêuticas.	- Será a demência mais propícia a complexidades terapêuticas?
	Identificar fatores preditivos de um risco elevado de complexidades terapêuticas	- Quais serão os fatores clínicos preditivos de complexidade terapêutica? - Existirão fenómenos farmacoterapêuticos preditivos de elevada complexidade terapêutica?

Capítulo 3 – Métodos

3.1. Desenho de estudo

Realizou-se um estudo observacional do tipo transversal, visto não existir nenhum tipo de intervenção por parte do investigador e a recolha de dados ter sido realizada num único momento do tempo. Este estudo foi analítico, tendo-se realizado análises estatísticas com vista a verificar a existência de associações entre variáveis dependentes e independentes.

O presente estudo incluiu dados secundários provenientes de cinco bases de dados previamente construídas pela equipa de investigação, onde se incluem dados sociodemográficos, clínicos e farmacoterapêuticos recolhidos no período compreendido entre 2015 e 2019.

3.2. Local e período do estudo

Como referido anteriormente, o estudo realizou-se em cinco residências seniores localizadas em duas regiões de Portugal continental: região do Alentejo (predominantemente rural) e região de Lisboa e Vale do Tejo (predominantemente urbana).

3.3. População e amostra

A população em estudo são todos os idosos (idade superior ou igual a 65 anos) existentes, em Portugal, durante o período de 2015 a 2019, correspondendo a um total de 2.280.424 indivíduos. Sabendo que a prevalência de demência é de cerca de 8,0% (World Health Organization, 2020), considerou-se como população teórica 182.433,92 indivíduos idosos com demência.

3.3.1. Cálculo da dimensão amostra

A dimensão de amostra foi calculada através da calculadora online Raosoft (Raosoft, 2004), considerando-se um intervalo de confiança de 95%, uma margem de erro de 5%, a prevalência do fenómeno (presença de complexidade terapêutica) de 50,0% e uma população teórica de 182.433,92 idosos portugueses que vivem com demência. Assim, a dimensão amostral teórica foi de 384 idosos com demência.

3.3.2. Critérios de elegibilidade

Os participantes foram incluídos neste estudo se: a) estivessem institucionalizados à data do estudo primário que originou a base de dados secundária; b) existisse uma elevada exaustividade (considera-se uma exaustividade elevada se os dados omissos forem $< 1\%$ (Verdasca, Costa, Ramos, Murteira, & Miranda, 2019)) das variáveis relacionadas com a farmacoterapia; e c) tivessem uma idade igual ou superior a 65 anos. Todos os doentes que por incapacidade cognitiva ou por recusa dos seus tutores legais foram excluídos.

3.4. Definição e medição dos *outcomes* em estudo

O principal *outcome* de interesse foi definido como a prevalência de complexidade terapêutica, tendo sido caracterizado como a presença de pelo menos um dos seguintes fenómenos: MPI, crDDI e presença de medicamentos com elevado risco de efeitos anticolinérgicos. Para identificar e medir a prevalência de MPI, recorreu-se à versão de 2019 dos critérios de Beers (Fick et al., 2019). Estes critérios foram desenvolvidos pela primeira vez em 1991, nos EUA, com o intuito de identificar este tipo de medicamentos em lares. Atualmente, os critérios atualizados estão divididos em alguns grupos, nomeadamente: a) MPI nos idosos (independentemente dos diagnósticos); b) MPI dependentes de diagnósticos; c) interações entre MPI que devem ser evitadas; d) medicamentos a evitar ou com redução de dose em idosos com função renal diminuída; e e) medicamentos com efeitos anticolinérgicos. Dado tratar-se de uma extensa lista de medicamentos contemplados sobretudo no mercado americano, nem todos os fármacos extraídos tinham correspondência, recorrendo-se aos grupos farmacoterapêuticos nessas situações. Utilizou-se ainda um outro critério, EU(7) MPI (D. Rodrigues, 2021), já operacionalizado para Portugal e para o seu mercado de medicamentos, sendo uma vantagem comparativamente aos Critérios de Beers. Os MPI são apresentados de acordo com: a) o seu código ATC; b) a razão pela qual são classificados como MPI; e c) possíveis alternativas terapêuticas. Algumas classificações de MPI são dependentes da dose em que é utilizado o fármaco, como é o caso do lorazepam que só é considerado MPI se a posologia for superior a 1mg por dia. Nestes casos em que não foi recolhida a informação da posologia ou dosagem, o fármaco não é considerado um MPI, mas sim um possível MPI. Os MPI *off label* foram identificados através da verificação das indicações terapêuticas de fármaco, através do respetivo RCM. Verificou-se com as crDDIs,

identificadas pelo *Drug Interaction Checker* e RCM, se havia algum MPI envolvido nesta interação.

Para identificar e medir a prevalência de crDDI utilizou-se o software *Drug Interaction Checker* (Medscape, n.d.), que possibilitou a identificação de interações medicamentosas totais (ou seja, independentemente do seu grau de gravidade), ligeiras, a monitorizar e as clinicamente relevantes (onde se incluem as contraindicadas e as graves). Este software permite a codificação direta da gravidade da interação (ligeira, necessidade de monitorização, grave e contraindicada), incluindo igualmente a justificação da interação encontrada. Dado ser um software desenvolvido nos EUA apresenta como principal limitação o facto de o mercado de medicamentos ser diferente e, por isso, nem todos os fármacos presentes nos registos farmacoterapêuticos tiveram resultados de interações. Assim, de forma a minimizar esta limitação, recorreu-se ao RCM para complementar a informação em falta.

Para identificar e medir a prevalência de medicamentos com elevado risco de efeitos anticolinérgicos foi utilizada uma calculadora online, cujo nome é “*Anticholinergic Burden Calculator*”. (Research group Farmacoterapia y Cronicidad de Sevilla, n.d.) Esta calculadora continha 10 escalas diferentes, tendo-se seleccionado a escala ACB “*Anticholinergic Cognitive Burden Scale*”, publicada em 2008, que relaciona o declínio da função cognitiva com os efeitos anticolinérgicos. Por cada fármaco com propriedades anticolinérgicas, era obtido um score total cumulativo, sendo um resultado: a) igual a 0 correspondente a ausência de risco; b) igual a 1 correspondente a baixo risco; c) igual a 2 correspondente a um risco intermédio; e d) igual ou superior a 3 correspondente a elevado risco.

Por fim, outro *outcome* analisado foi o risco de experienciar complexidades terapêuticas, tendo-se dividido esta variável em três grupos: baixo risco, risco intermédio e risco elevado. O baixo risco foi definido como os idosos apresentarem apenas um dos fenómenos descritos anteriormente ou pelo menos dois que não incluam crDDI ou medicamentos com elevado risco de efeitos anticolinérgicos. O risco intermédio foi definido como o idoso apresentar pelo menos crDDI ou medicamentos com elevado risco de efeitos anticolinérgicos e MPI e, por fim, o risco elevado quando o idoso apresentava os três fenómenos em simultâneo.

3.5. Recolha de informação

Os dados foram recolhidos de cinco bases de dados, previamente desenvolvidas para estudos anteriores da equipa de investigação. Estas bases de dados compreendiam uma secção de dados sociodemográficos (e.g., sexo, idade), clínicos (e.g., comorbilidades – tipo e número) e farmacoterapêuticos (e.g., número de medicamentos por doente, presença de polimedicação, número e tipo de MPI por doente (incluindo MPI *off-label* e MPI associado a crDDI), número e tipo de DDI – total, ligeiras, a monitorizar e clinicamente relevantes –, e tipo de medicamentos com elevado risco de efeitos anticolinérgicos). A polimedicação foi definida como a presença de cinco ou mais medicamentos. (WHO, 2019)

De forma a uniformizar os diagnósticos das diferentes residências, todas as comorbilidades foram codificadas com recurso à ICD (*International Classification of Diseases*) v.10 (World Health Organization, n.d.). Em relação às variáveis farmacoterapêuticas, as denominações comuns internacionais (DCI) dos fármacos extraídos foram codificadas com recurso à classificação ATC (Methodology, n.d.). De forma a garantir o máximo de exaustividade possível foram ainda cruzados os dados referentes aos medicamentos com as comorbilidades com vista a validar os diagnósticos apresentados e a complementar com eventuais que estivessem omissos (e.g., um doente poderia estar a fazer donepezilo e nas comorbilidades não estar presente demência).

3.6. Ética e Confidencialidade

Os dados a utilizar neste projeto foram dados abstratizados recolhidos anteriormente de forma retrospectiva pela equipa de investigação, tendo obtido a aprovação da Comissão de Ética Egas Moniz e da Comissão de Ética para a Investigação nas Áreas de Saúde Humana e Bem-Estar da Universidade de Évora (documento 14017). É garantido o anonimato dos dados, não sendo possível através da base de dados secundária identificar quer os participantes, quer as residências séniores.

3.7. Análise de dados

O tratamento de dados, codificação das variáveis e a análise estatística foram realizadas com o auxílio do MS Excel do Office 2019 e do programa IBM SPSS *Statistic* 28.

Inicialmente, utilizou-se uma análise descritiva, onde as variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão e as variáveis categóricas e nominais expressas em frequências relativas. Posteriormente, realizaram-se testes de análise bivariada, recorrendo-se à tabela de referência cruzada e, conseqüentemente, ao teste do Qui-quadrado, em variáveis categóricas e ao teste do T-student em variáveis numéricas. Para cada teste foi considerado um intervalo de confiança de 95,0%.

De forma a avaliar que possíveis preditores podem explicar o elevado risco de experienciar complexidades terapêuticas, foi utilizada uma regressão logística binária. Este método é comumente utilizado na área da saúde para explicar, classificar ou prever algumas características ou comportamento, através da obtenção de valores de Odds Ratio (OR) que indicam se uma certa variável tem valor preditivo de risco (OR>1), de proteção (OR<1) ou se não há risco associado (OR=1). (Harris, 2021) Neste caso em concreto, todas as variáveis de interesse foram analisadas separadamente e apenas as que demonstraram diferenças estatisticamente significativas (p<0,05) entre baixo e elevado risco de complexidades terapêuticas foram incluídas no modelo final (**Anexo 3**). Posto isto, apenas o score ACB, o número de crDDI, número de MPI, presença de polimedicação, presença de antipsicóticos, antidepressivos e anti-histamínicos H1, presença de síndrome depressivo e os grupos etários (<85 anos vs. idade igual ou superior a 85 anos) foram incluídos no modelo da regressão logística, tendo os resultados sido apresentados em *crude* OR e OR ajustados (adj. OR) e considerando um intervalo de confiança de 95,0%.

As prevalências de complexidades terapêuticas (1), MPI (2), crDDI (3) e de medicamentos com elevado risco de efeitos anticolinérgicos (4) foram calculadas utilizando as seguintes fórmulas:

$$(1) \text{ Prevalência de Complexidades Terapêuticas (CT)} = \frac{\text{Doentes idosos com demência e com CT}}{\text{Total de idosos com demência}}$$

$$(2) \text{ Prevalência de MPI} = \frac{\text{Doentes idosos com demência e com MPI}}{\text{Total de idosos com demência}}$$

$$(3) \text{ Prevalência de crDDI} = \frac{\text{Doentes idosos com demência e com crDDI}}{\text{Total de idosos com demência}}$$

Identificação de potenciais complexidades terapêuticas no doente idoso institucionalizado: exemplo do idoso com demência

(4) *Prevalência de medicamentos com elevado risco de efeitos anticolinérgicos*

$$= \frac{\text{Doentes idosos com demência e com medicamentos com elevado risco de efeitos anticolinérgicos}}{\text{Total de idosos com demência}}$$

Capítulo 4 – Resultados

Inicialmente, foram extraídos das cinco bases de dados 248 residentes, sendo 55 da residência A, 57 da B, 35 da C, 69 da D e 32 da E. No final, foram incluídos 231 residentes, tendo 17 sido excluídos ou pela idade ou pela baixa exaustividade de variáveis relacionadas com o domínio farmacoterapêutico (**Figura 2**).

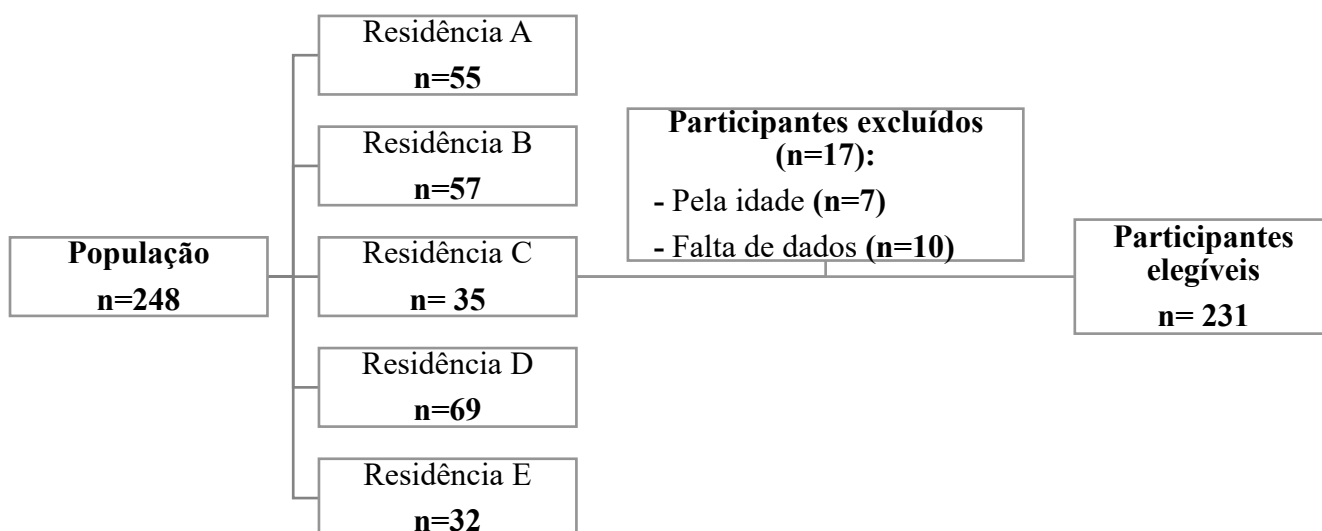


Figura 3: Fluxograma de seleção da amostra

4.1. Caracterização sociodemográfica da amostra

Dos 231 residentes incluídos, a maioria era do sexo feminino ($n=174$, 75,3%) com uma média de idades de $84,16 \pm 6,76$ anos. Os residentes apresentavam uma média de $3,90 \pm 2,18$ comorbidades, sendo as mais frequentes: hipertensão arterial ($n=144$; 62,3%), dislipidemia ($n=47$; 20,3%) e diabetes mellitus tipo 2 ($n=42$; 18,2%). Em relação aos medicamentos, os residentes utilizaram um total de 2 040 medicamentos, consumindo, em média, $8,92 \pm 4,20$ medicamentos por doente. Aproximadamente 86% ($n=199$) da amostra encontrava-se polimedicada e cerca de 34% ($n=79$) da amostra apresentava demência.

Quando analisados os dois subgrupos (demência vs. sem demência), verificou-se que a única diferença estatisticamente significativa na hipertensão arterial ($p=0,019$), sendo que o grupo com demência parece ter uma prevalência desta comorbidade superior ao grupo sem demência. A **Tabela 2** descreve as características da amostra.

Tabela 2: Caracterização sociodemográfica da amostra em estudo.

Características	Amostra total (n=231)	Doentes com demência (n=79)	Doentes sem demência (n=152)	Valor de p*
Idade, média ± σ	84,16 ± 6,76	83,96 ± 6,77	84,26 ± 6,77	
65-74 anos, n (%)	23 (10,0)	7 (9,0)	16 (10,6)	0,754
75-84 anos, n (%)	90 (39,0)	35 (44,3)	55 (36,2)	
Mais de 85 anos, n (%)	118 (51,1)	37 (46,8)	81 (53,3)	
Sexo feminino, n (%)	174 (75,3)	63 (79,7)	111 (73,0)	0,261
Número de comorbilidades, média ± σ	3,90 ± 2,18	4,08 ± 2,36	3,82 ± 2,08	0,395
Comorbilidades, n (%)				
Hipertensão arterial	144 (62,3)	42 (53,2)	102 (67,1)	0,019*
Dislipidémias	47 (20,3)	14 (17,7)	33 (21,7)	0,418
Diabetes mellitus	42 (18,2)	11 (13,9)	31 (20,4)	0,194
História de quedas/fraturas	38 (16,5)	18 (22,8)	20 (13,2)	0,075
Depressão	38 (16,5)	14 (17,7)	24 (15,8)	0,772
AVC/AIT	37 (16,0)	12 (15,2)	25 (16,4)	0,741
<i>Missing values (n=3)</i>				
Número de medicamentos, média ± σ	8,92 ± 4,156	8,67 ± 4,22	9,05 ± 4,132	0,516
Polimedicação, n (%)	199 (86,1)	66 (83,5)	133 (87,5)	0,409

* significância estatística – p < 0,05

4.2. Caracterização da farmacoterapia de doentes institucionalizados com e sem demência

Todos os medicamentos foram codificados conforme a classificação ATC, sendo os mais comumente encontrados referentes ao sistema nervoso (n=792; 38,8%), sistema cardiovascular (n=482; 23,6%) e trato gastrointestinal e metabolismo (n=347; 17,0%).

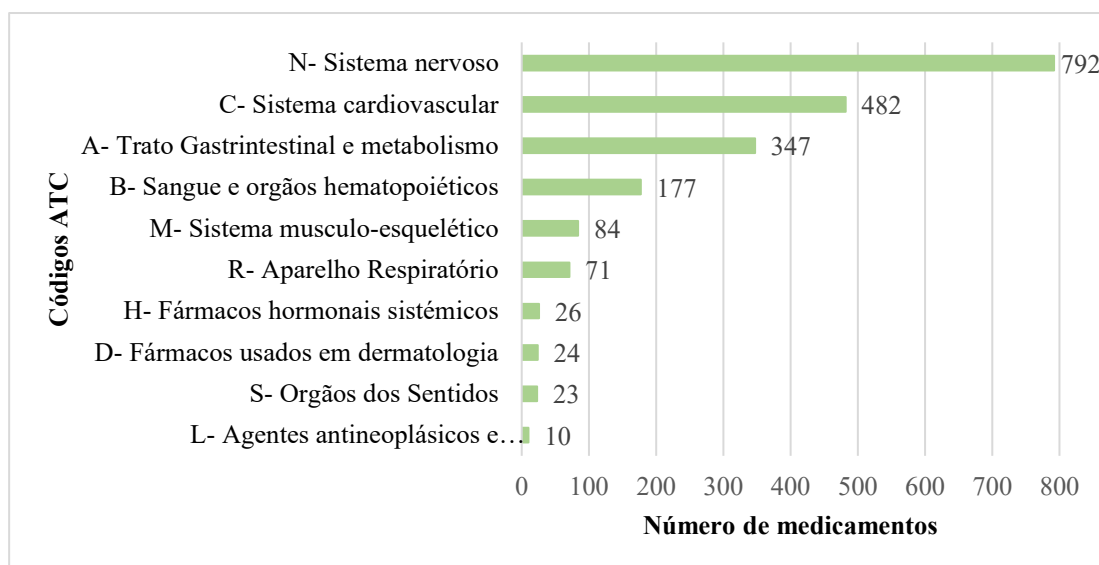


Figura 4: Frequência de medicamentos conforme a classificação ATC.

4.2.1. Medicamentos potencialmente inadequados

Verificou-se, que com os Critérios de Beers, a prevalência de utilização de MPI na amostra total foi de 93,1% (215/231). De entre os 2.040 medicamentos analisados, foram encontrados 496 MPI (24,3% dos fármacos), onde maioria dos doentes utilizava pelo menos um MPI (n=215; 93,1%), sendo a média de $2,15 \pm 1,21$ MPI por doente. As benzodiazepinas (n=120; 51,9%), os antipsicóticos (n=106; 45,9%) e os inibidores da bomba de prótons (n=101; 43,7%) foram as classes farmacoterapêuticas que tinham mais fármacos classificados como MPI.

Em relação aos doentes com demência, a prevalência de utilização de MPI foi de 96,2% (76/79). Estes residentes apresentavam uma média de $2,29 \pm 1,22$ MPI por doente. Neste grupo, os antipsicóticos (n=58; 75,3%) foram os MPI mais utilizados, contrariamente à amostra total, seguindo-se as benzodiazepinas (n=39; 49,4%) e os inibidores da bomba de prótons (n=27; 34,2%). Quando comparado com o grupo de residentes sem demência, verificou-se que existem diferenças estatisticamente significativas no consumo antipsicóticos (73,4 vs. 31,6%; $p < 0,001$) e inibidores da bomba de prótons (34,2 vs. 48,7%; $p = 0,013$), enquanto que no consumo de MPI *off label* não existe diferenças estatisticamente significativas. Os dados encontram-se detalhados na **Tabela 3**.

Tabela 3: Medicamentos potencialmente inadequados (MPI) através dos Critérios de Beers na amostra em estudo.

MPI	Amostra total (n=231)	Doentes com demência (n=79)	Doentes sem demência (n=152)	Valor de p*
Número de MPI, média ± σ	2,15 ± 1,21	2,29 ± 1,22	2,07 ± 1,21	0,195
Número de MPI, n (%)				
0	16 (6,9)	3 (3,8)	13 (8,6)	
1	54 (23,4)	20 (25,3)	34 (22,4)	
2	83 (35,9)	24 (30,4)	59 (38,8)	
3	47 (20,3)	19 (24,1)	28 (18,4)	
4	20 (8,7)	9 (11,4)	11 (7,2)	
5	11 (4,8)	4 (5,1)	7 (4,6)	
Classes de terapêuticas como MPI, n (%)				
Benzodiazepinas	120 (51,9)	39 (49,4)	81 (53,3)	0,326
Antipsicóticos	106 (45,9)	58 (73,4)	48 (31,6)	0,001*
Inibidores da bomba de protões	101 (43,7)	27 (34,2)	74 (48,7)	0,013*
Antidepressivos	18 (7,8)	5 (6,3)	13 (8,6)	0,483
AINES	17 (7,4)	5 (6,3)	12 (7,9)	0,594
Anti-histamínicos	15 (6,5)	3 (3,8)	12 (7,9)	0,197
Hipnóticos	12 (5,2)	2 (2,5)	10 (6,6)	0,221
Número de MPI <i>off label</i>, média ± σ	1,63 ± 1,17	1,57 ± 1,16	1,66 ± 1,17	0,559

* significância estatística – $p < 0,05$

Quando utilizada a Lista EU(7)PIM, a prevalência de MPI na amostra total foi 87,0% (201/231), sendo a média de MPI 2,29±1,49 por doente. As classes farmacoterapêuticas mais utilizadas e definidas como MPI foram as benzodiazepinas (n=101; 43,7%), os inibidores da bomba de protões (n=101; 43,7%) e os antidepressivos (n=41; 17,7%).

Quando analisado o subgrupo de demência, a prevalência de MPI foi 86,06% (68/79) e estes participantes possuíam uma média de 1,99±1,37. Neste subgrupo, as classes mais utilizadas foram benzodiazepinas (41,8%), inibidores de bomba de protões (34,2%) e antipsicóticos (22,8%). Ao comparar-se os dois subgrupos da amostra, observou-se que o consumo de antipsicóticos (22,8% vs. 6,6%; $p < 0,001$) e inibidores de protões (34,2 vs. 48,7%; $p = 0,034$) possuía diferenças estatisticamente significativas. O número médio de

MPI *off label* também apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos ($1,37 \pm 1,20$ vs. $1,88 \pm 1,37$, $p=0,005$), sendo superior no grupo sem demência. No entanto, existe uma subdetecção de MPI devido à falta de dados, resultando assim nos possíveis MPI com uma prevalência de 30,3% (70/231) e no subgrupo com demência cerca de 38,0% (30/79). Os dados encontram-se detalhados na **Tabela 4**.

Tabela 4: Medicamentos potencialmente inadequados (MPI) através dos Lista EU (7) PIM na amostra em estudo.

MPI	Amostra total (n=231)	Doentes com demência (n=79)	Doentes sem demência (n=152)	Valor de p*
Número de MPI, média $\pm \sigma$	2,29 \pm 1,49	1,99 \pm 1,37	2,44 \pm 1,53	0,391
Número de MPI, n (%)				
0	30 (13,0)	11 (13,9)	19 (12,5)	
1	42 (18,2)	18 (22,8)	24 (15,8)	
2	61 (26,4)	28 (35,4)	33 (21,7)	
3	50 (21,6)	10 (12,7)	40 (26,3)	
4	33 (14,3)	8 (10,1)	25 (16,4)	
5	9 (3,9)	3 (3,8)	6 (3,9)	
6	5 (2,2)	1 (1,3)	4 (2,6)	
7	1 (0,4)		1 (0,7)	
Classes de terapêuticas como MPI, n (%)				
Benzodiazepinas	101 (43,7)	33 (41,8)	68 (44,7)	0,806
Inibidores da bomba de prótons	101 (43,7)	27 (34,2)	74 (48,7)	0,034*
Antidepressivos	41 (17,7)	14 (17,7)	27 (17,8)	0,961
Antipsicóticos	28 (12,1)	18 (22,8)	10 (6,6)	0,001*
Laxantes estimulantes	28 (12,1)	8 (10,1)	20 (13,2)	0,540
AINES	21 (9,1)	4 (5,1)	17 (11,2)	0,135
Anti-histamínicos	15 (6,5)	3 (3,8)	12 (7,9)	0,240
Hipnóticos	9 (3,9)	1 (1,3)	8 (5,3)	0,278
Número de MPI <i>off label</i> , média $\pm \sigma$	1,71 \pm 1,33	1,37 \pm 1,20	1,88 \pm 1,37	0,005*
Número de possíveis MPI, média $\pm \sigma$	0,21 \pm 0,45	0,24 \pm 0,49	0,19 \pm 0,43	0,424

* significância estatística – $p < 0,05$

4.2.2. Interações medicamentosas

Registou-se um total de 1 744 interações, existindo uma média de $7,55 \pm 7,05$ interações por doente. Este número foi superior no grupo com demência, com uma média de $8,14 \pm 7,18$ interações por doente. Assim verificou-se uma prevalência de 94,8% (219/231) de interações na amostra, enquanto que nos idosos com demência este fenómeno apresentava um valor de 96,2% (76/79). As interações mais prevalentes são as interações que devem ser monitorizadas, onde se registou cerca de 1 198 interações deste tipo, existindo em média $5,19 \pm 4,93$ por doente. No grupo de doentes com demência, as interações mais prevalentes continuam a ser as de monitorização com uma média de $5,68 \pm 5,19$ por doente. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quando comparados os dois grupos (**Tabela 5**). Relativamente à prevalência de crDDI na amostra total foi de 42,9% e nos idosos com demência de, aproximadamente, 44,2%.

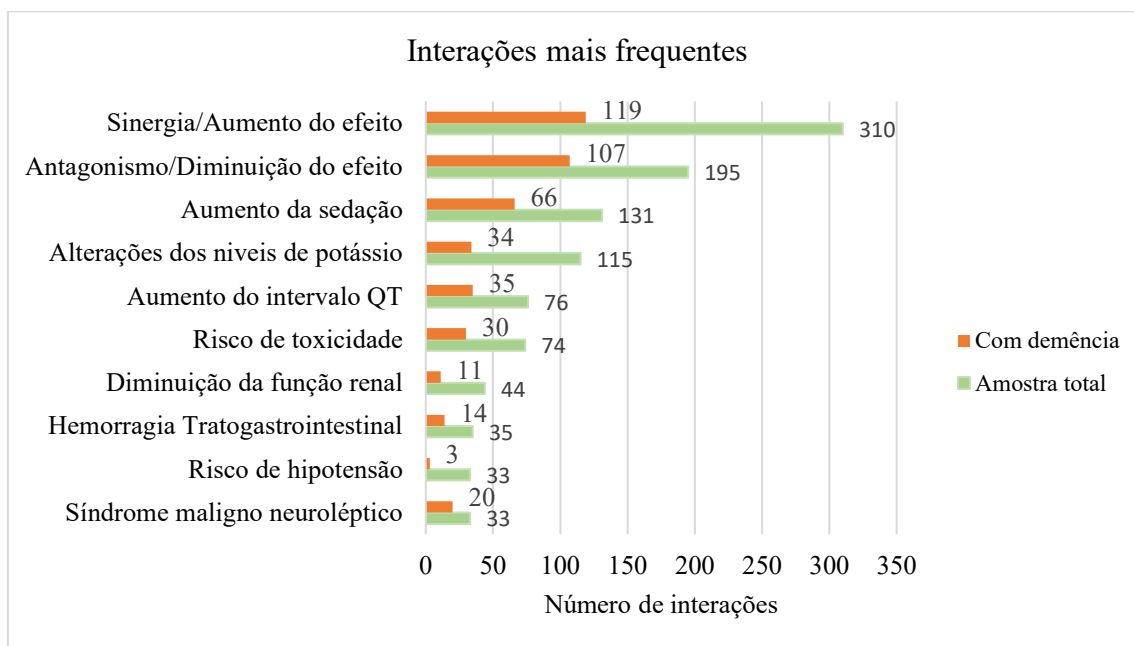
Tabela 5: Quantidade de interações na amostra em estudo.

Interações	Amostra total (n=231)	Doentes com demência (n=79)	Doentes sem demência (n=152)	Valor de p*
Totalidade, média $\pm \sigma$	$7,55 \pm 7,05$	$8,14 \pm 7,18$	$7,44 \pm 6,98$	0,360
Ligeiras, média $\pm \sigma$	$1,47 \pm 1,997$	$1,63 \pm 2,38$	$1,38 \pm 1,77$	0,365
A monitorizar, média $\pm \sigma$	$5,19 \pm 4,93$	$5,68 \pm 5,19$	$4,93 \pm 4,78$	0,270
Clinicamente relevantes, média $\pm \sigma$	$0,89 \pm 1,47$	$0,90 \pm 1,25$	$0,88 \pm 1,56$	0,933

* significância estatística – $p < 0,05$

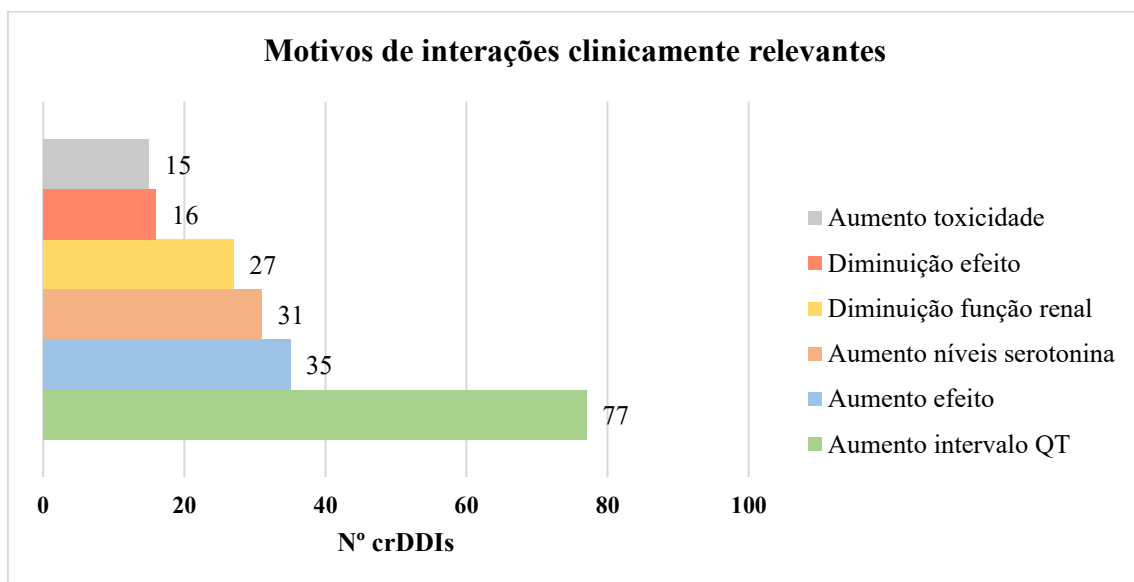
Na **Figura 5** estão descritos os motivos das interações mais frequentes. A interação mais prevalente foi a sinergia entre fármacos aumentando, assim, o efeito de cada um (n=310; 17,8%), seguindo-se a diminuição do efeito devido a outros fármacos/antagonismo (n=195; 11,2%) e o aumento da sedação (n=131; 7,5%). Estas também foram as interações mais frequentes no grupo com demência.

Figura 5: Motivos de interações mais frequentes.



A **Figura 6** representa os 6 motivos mais frequentes de interações clinicamente relevantes, sendo o mais prevalente o aumento do intervalo QT e o segundo o aumento do efeito de um dos fármacos que se encontram envolvidos na interação.

Figura 6: Principais motivos de crDDI.



Observou-se que a prevalência de MPI envolvidos em crDDI foi esta superior nos MPIs identificados pelos Critérios de Beers (27,3%), comparativamente aos identificados pela lista EU(7)PIM (22,5%). Quando comparados ambos os grupos, verificou-se que a prevalência foi superior no subgrupo sem demência (26,3%), utilizando a lista EU(7)PIM,

e superior nos doentes com demência (29,1%), utilizando os Critérios de Beers. Ambas as diferenças foram estatisticamente significativas (p=0,043 em ambas).

Tabela 6: MPIs responsáveis por crDDI.

MPI como crDDI	Amostra total (n=231)	Doentes com demência (n=79)	Doentes sem demência (n=152)	Valor de p*
MPI (Beers), n (%)	63 (27,3)	23 (29,1)	40 (26,3)	0,043*
MPI (EU(7)PIM), n (%)	52 (22,5)	16 (20,3)	36 (23,7)	0,043*

* significância estatística – p < 0,05

4.2.3. Medicamentos com elevado risco de efeitos anticolinérgicos

Verificou-se que a prevalência de utilização de medicamentos com elevado risco de efeitos anticolinérgicos foi de 79,2% (183/231). Na **Tabela 7**, está descrito o *score* anticolinérgico calculado pela escala ACB onde se observou que 111 (48,1%) doentes apresentam um risco elevado.

No grupo de doentes com demência, observou-se uma prevalência de utilização de medicamentos com elevado risco de efeitos anticolinérgicos de 86,1% (68/79). Quando comparados com o grupo sem demência, verifica-se uma tendência inversa nas percentagens, tendo os doentes com demência maiores frequências relativas de risco intermédio (com demência – 15,19% vs. sem demência – 8,55%) e elevado risco (com demência – 63,3% vs. sem demência – 40,1%), sendo estas diferenças estatisticamente significativas (p<0,001).

Tabela 7: Grupos de risco segundo o *score* anticolinérgico calculado pela escala ACB

	Amostra total (n=231)	Doentes com demência (n=79)	Doentes sem demência (n=152)	Valor de p*
Sem risco, n (%)	48 (20,8)	11 (13,92)	37 (24,34)	0,00*
Baixo risco, n (%)	47 (20,3)	6 (7,59)	41 (26,97)	0,00*
Risco Intermédio, n (%)	25 (10,8)	12 (15,19)	13 (8,55)	0,00*
Elevado risco, n (%)	111 (48,1)	50 (63,29)	61 (40,13)	0,00*

* significância estatística – p < 0,05

Na **Tabela 8**, encontram-se descritos os valores de prevalência de MPI associados a um a um risco de efeitos anticolinérgicos medidos com recurso aos critérios de EU(7)PIM. Verificou-se que a prevalência de MPI com um *score* de baixo risco foi de 28,1% (n=65) e elevado risco de 19,05% (n=44).

Tabela 8: MPI identificados com lista EU(7)PIM com score de risco anticolinérgico

MPI c/ índice anticolinérgico	Amostra total (n=231)	Doentes com demência (n=79)	Doentes sem demência (n=152)	Valor de p*
Sem risco, n (%)	189 (81,8)	62 (78,5)	127 (83,6)	0,030*
Baixo risco, n (%)	65 (28,1)	17 (21,5)	48 (31,6)	0,057
Elevado risco, n (%)	44 (19,1)	16 (20,3)	28 (18,4)	0,709

* significância estatística – p < 0,05

Na **Tabela 9**, encontram-se descritos os valores de prevalência de MPI associados a um risco de efeitos anticolinérgicos medidos com recurso aos critérios Beers. Verificou-se que esta prevalência foi superior no grupo com um *score* de baixo risco (33,7%) e elevado risco (41,99%).

Tabela 9: MPIs identificados com Critérios de Beers com Index anticolinérgico

MPI c/ índice anticolinérgico	Amostra total (n=231)	Doentes com demência (n=79)	Doentes sem demência (n=152)	Valor de p*
Sem risco, n (%)	170 (73,59)	53 (67,09)	117 (76,97)	0,164
Baixo risco, n (%)	78 (33,77)	28 (35,44)	50 (32,89)	0,508
Elevado risco, n (%)	97 (41,99)	48 (60,76)	49 (32,24)	<0,001*

* significância estatística – p < 0,05

Independentemente dos critérios utilizados, verificou-se que as frequências relativas dos MPI com *score* de elevado risco anticolinérgico são superiores no subgrupo com demência (Lista EU(7)PIM – com demência – 20,2% vs. sem demência – 18,4%,

p=0,709; Critérios de Beers – com demência – 60,8% vs. sem demência – 32,2%, p<0,001).

4.2.4. Complexidades terapêuticas

Na **Tabela 10**, pode-se observar que 92,6% da amostra total apresenta complexidade terapêutica, sendo superior no grupo de doentes com demência (97,5%; n=77) com uma diferença estatisticamente significativa (p=0,043). Relativamente ao risco de experienciar complexidades terapêuticas, verificou-se que neste subgrupo apenas 1,3% não possui risco e o baixo risco e o risco elevado de sofrer de complexidades terapêuticas é superior neste subgrupo, 69,6% e 29,11%, respetivamente. Ambas as diferenças são estatisticamente significativas com p=0,043 e p=0,029, respetivamente.

Tabela 10: Prevalência de complexidades terapêuticas (MedComplex)

	Amostra total (n=231)	Doentes com demência (n=79)	Doentes sem demência (n=152)	Valor de p*
MedComplex, n (%)	214 (92,6)	77 (97,5)	117 (77,0)	0,043*
Sem risco, n (%)	17 (7,4)	1 (1,3)	16 (10,5)	0,029*
Risco baixo, n (%)	157 (68,0)	55 (69,6)	102 (67,1)	0,029*
Risco elevado, n (%)	57 (24,7)	23 (29,1)	34 (22,4)	0,029*

* significância estatística – p < 0,05

Segundo a **Tabela 11**, fatores como o score de risco anticolinérgico (OR 2,16; 95% CI 1,73-2,68), o número de interações medicamentosas (OR 1,21; 95% CI 1,15-1,29), número de medicamentos potencialmente inadequados (OR 2,17; 95% CI 1,63-2,89), a polimedicação (OR 5,73; 95% CI 1,32-24,79), a administração de antipsicóticos (OR 2,39; 95% CI 1,27-4,47), antidepressivos (OR 5,16; 95% CI 1,89-14,07) ou anti-histamínicos (OR 9,21; 95% CI 2,78-30,29), sofrer de depressão (OR 3,02; 95% CI 1,46-6,25), o número de interações clinicamente relevantes (OR 3,83; 95% CI 2,56-5,73) e idosos com idade igual ou superior a 85 anos (OR 1,92; 95% CI 1,04-3,56), foram fatores que individualmente influenciam o risco de elevada complexidade terapêutica. No entanto, após o ajuste para possíveis fatores de confundimento, apenas o número de interações clinicamente relevantes (OR ajustado 4,50; 95% CI 2,29-8,81), idosos com

idade igual ou superior a 85 anos (OR ajustado 3,33; 95% CI 1,02-10,92) e o índice anticolinérgico (OR ajustado 2,64; 95% CI 1,69-4,14) demonstraram ser possíveis fatores preditores.

Tabela 11: Fatores preditivos de elevado risco de complexidades terapêuticas.

	<i>Crude OR (95% CI)</i>	<i>Adjusted OR (95%CI)</i>
Score de risco anticolinérgico	2,16 (1,73-2,68)*	2,64 (1,69-4,14)*
N. de DDI (total)	1,21 (1,15-1,29)*	1,05 (0,95-1,17)
N. de crDDI	3,83 (2,56-5,73)*	4,50 (2,29-8,81)*
N. de MPI	2,17 (1,63-2,89)*	0,57 (0,31-1,03)
Polimedicação		
Não	Ref.	Ref.
Sim	5,73 (1,32-24,79)*	5,21 (0,54-50,31)
Classes de MPI		
<i>Antipsicóticos</i>		
Não	Ref.	Ref.
Sim	2,39 (1,27-4,47)*	1,71 (0,39-7,57)
<i>Antidepressivos</i>		
Não	Ref.	Ref.
Sim	5,16 (1,89-14,07)*	4,84 (0,69-33,77)
<i>Anti-histamínicos</i>		
Não	Ref.	Ref.
Sim	9,21 (2,78-30,29)*	6,29 (0,63-62,77)
Comorbilidades		
Síndrome depressivo		
Não	Ref.	Ref.
Sim	3,02 (1,46-6,25)*	0,78 (0,19-3,23)
Grupos etários		
< 85 anos	Ref.	Ref.
≥ 85 anos	1,92 (1,04-3,56)*	3,33 (1,02-10,92)*
Sexo		
Feminino	Ref.	Ref.
Masculino	1,42 (0,73-2,78)	1,09 (0,29-4,14)

Legenda – CI, intervalo de confiança; crDDI, interações medicamentosas clinicamente relevantes; DDI, interações fármaco-fármaco; MPI, medicamento potencialmente inadequados; OR, Odds Ratio.

* significância estatística – $p < 0,05$

Capítulo 5 – Discussão

5.1. Principais resultados e comparação com possíveis estudos

Neste estudo, verificou-se que existe uma elevada prevalência de complexidades terapêuticas, nomeadamente MPI, interações medicamentosas e de medicamentos com elevado risco de efeitos anticolinérgicos na amostra total, sendo ligeiramente superiores quando olhamos especificamente para os residentes com demência. Quando analisado o subgrupo de residentes com demência, verificou-se que estes normalmente utilizam mais MPI da classe de fármacos com ação no Sistema Nervoso Central (SNC) (antipsicóticos e benzodiazepinas) e, conseqüentemente, apresentam um score de risco anticolinérgico elevado. No entanto, não parecem existir diferenças em relação às crDDI entre os dois subgrupos da amostra.

Ao comparar-se com outros estudos, verifica-se que a caracterização sociodemográfica é sobreponível, sendo o sexo feminino mais prevalente com uma média de idades semelhante. (Cojutti, P. Arnoldo, et al. 2016; da Costa, Periquito, et al. 2016; da Costa, Silvestre, et al. 2016; Peixoto S, Almeida A 2020) Num estudo português, conduzido em 2019, em residências séniores localizadas em três zonas distintas de Portugal, verificou-se que as comorbilidades mais prevalentes também foram a hipertensão arterial e a demência, no entanto a média de comorbilidades ($8,4 \pm 3,5$ comorbilidades/doente) por doente foi muito superior, podendo estar relacionado com a exaustividade dos registos clínicos (Peixoto S, Almeida A, 2020). No entanto, num outro estudo, conduzido também em 4 residências seniores portuguesas, a média de comorbilidades ($4 \pm 2,1$ comorbilidades/doente) foi mais equiparada com os resultados do presente estudo (da Costa, Silvestre, et al., 2016).

A frequência de polimedicação encontra-se também dentro dos valores encontrados na literatura. Num estudo conduzido em Itália, em residências séniores, demonstrou que a prevalência de polimedicação varia entre 70,2 e 85,8%. Isto parece ser devido ao facto de esta população apresentar um número superior de comorbilidades e, conseqüentemente, maior número de fármacos. (Cojutti, P. Arnoldo, L. Cattani, G. Brusaferrò, S. Pea, 2016) Segundo o estudo português realizado por Peixoto S, Almeida A, Caramelo A, Mendes L. (2020), as classes farmacológicas mais utilizadas são os antidepressivos, antipsicóticos

e ansiolíticos, que estão incluídos no grupo de fármacos com ação no SNC, segundo a classificação ATC, sendo concordante com os resultados obtidos neste grupo.

Neste estudo, segundo a atualização de 2019 dos critérios de Beers, obteve-se uma prevalência de MPI de cerca de 93,0%, enquanto que na literatura, um estudo português realizado em 2016, em residências seniores, obteve um valor ligeiramente inferior (85%), utilizando os critérios de Beers de 2012. Os fármacos mais identificados como MPI são congruentes com o estudo publicado na revista Científica da Ordem dos Médicos, e ao estudo italiano de Cojutti, P. Arnoldo, L. Cattani, G. Brusaferrò, S. Pea (2016) que, apenas, difere nos inibidores da bomba de prótons, no entanto, os fármacos psicoativos continuam a ser os mais identificados. Estes resultados seriam os esperados, tanto no nosso estudo como nos referidos, pelos fármacos psicoativos poderem provocar consequências graves neste grupo especial, como risco de quedas e fraturas, distúrbios de memória que podem ser confundidos com demência e até mesmo mortalidade. No caso dos inibidores da bomba de prótons, estes diminuem a absorção de cálcio, diminuindo a massa óssea, aumentando o risco de fraturas. Assim em ambos os casos, com as alterações fisiológicas dos idosos, a duração da ação poderá ser superior, aumentando o risco sobre o benefício e potenciando a probabilidade de efeitos adversos. (Peixoto S, Almeida A, 2020)

A prevalência de MPI em idosos com demência varia entre 53,2 e 89,8%, enquanto que nos idosos sem demência varia entre 30,4 e 97,1%. (Redston, Hilmer, McLachlan, Clough, & Gnjidic, 2018) No entanto, neste estudo, o grupo com demência obteve uma prevalência de uso de MPI de 96,2%, enquanto sem demência obteve 93% de MPI, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre eles. Num outro estudo realizado na Austrália, em instalações de cuidados a idosos com demência, a prevalência de MPI, medida com recurso aos critérios de Beers, foi de 73% e obteve-se uma correlação entre MPI e o score de risco anticolinérgico. (Harrison, S.L., et al 2018) Como já referido anteriormente, este resultado é extremamente preocupante dados o risco de quedas e efeitos adversos a nível cognitivo que acarretam as principais classes farmacoterapêuticas encontradas neste estudo (antipsicóticos e benzodiazepinas). Além disso, a classe dos antipsicóticos pode ainda acarretar riscos cardiovasculares que são prevalentes neste grupo de doentes, podendo causar eventos como arritmias, cardiomiopatias ou mesmo

enfarte agudo do miocárdio. Isto demonstra a necessidade de rever a farmacoterapia dos doentes idosos com demência de forma a minimizar os riscos inerentes à prática de *medication overuse* e maximizar a segurança do doente. (Sweeney et al., 2020)

Neste estudo a prevalência de MPI identificados através da Lista EU(7)PIM obtida foi de 87%, sendo este valor corroborado com outro estudo português, realizado em 2020, em residências seniores, onde a prevalência destes medicamentos foi de 86,4%. (Plácido et al., 2022) No presente estudo não se conseguiu identificar, em alguns casos, se determinado medicamento poderia ser um MPI, devido à falta de dados, nomeadamente a dose. Nestes casos, os medicamentos foram classificados como possíveis MPI, tendo-se obtido um valor de 30,3% de medicamentos em que não foi possível a sua identificação. No estudo de Plácido et al. 2022, as classes mais identificadas como MPI foram os IBP (63,7%) , seguido das benzodiazepinas (50,5%), estando de acordo com os resultados obtidos neste estudo. Segundo outro estudo, os IBP são um dos MPI *off label* mais utilizado, com a sua prevalência entre 25 e 75%, visto que as suas indicações terapêuticas são a doença de refluxo gástrico com esofagite ou sem esofagite, nas úlceras pépticas, no esófago de Barret e na síndrome Zollinger-Ellison, quando estas indicações terapêuticas foram comparadas com as comorbilidades dos residentes verificou-se que era um *off label*.(D. A. Rodrigues et al., 2020). Segundo, Stojanović et al. 2021, a lista EU(7)PIM identificou mais MPI comparativamente que os Critérios de Beers (versão de 2019) ($2,03 \pm 1,63$ vs. $1,83 \pm 1,27$, $p=0,005$), sendo que esta a lista EU(7)PIM utilizada foi a original e não a operacionalizada para Portugal.

Também não há diferenças estatisticamente significativas na prevalência de interações fármaco-fármaco entre os grupos de demência e sem demência. As interações mais comuns são as de sinergia, que podem aumentar o risco de efeitos adversos dos fármacos, o antagonismo que implica diminuição do efeito terapêutico de fármacos e aumento de sedação que pode aumentar o risco de quedas e, conseqüentemente, o risco de fraturas. Outras importantes interações são o prolongamento do intervalo QT e alterações dos níveis séricos de potássio que podem aumentar o risco de eventos disrítmicos e culminar, em casos extremos, em paragem cardíaca. Um estudo realizado em Espanha, verificou que a prevalência de crDDI foi de 57,1% em idosos. (Iniesta-Navalón et al., 2019) Num outro estudo, realizado em 2016, obteve-se uma prevalência de 59,81%. (Bogetti-Salazar, González-González, Juárez-Cedillo, Sánchez-García, & Rosas-Carrasco, 2016) Estes

valores são superiores aos encontrados no presente estudo, provavelmente porque foram utilizadas ferramentas diferentes para a identificação destas interações. No entanto, demonstra que os idosos com demência possuem um risco superior de sofrerem uma interação medicamentosa grave.

A escala ACB está associada a um risco de défice cognitivo nesta população, devido aos efeitos anticolinérgicos de alguns medicamentos, levando à dificuldade de diferenciar estes efeitos do diagnóstico de demência. (Borja-oliveira, n.d.) No estudo realizado, os idosos com demência apresentaram uma prevalência de medicamentos com elevado risco de efeitos anticolinérgicos de 86,0%. Isto demonstra que, juntamente com a utilização de MPI, constitui um risco importante para o agravamento dos sintomas comportamentais e psiquiátricos relacionados com a demência, tornando-se um ciclo vicioso. Ora, se por um lado, o doente com demência pode apresentar-se mais agitado e, por isso, havendo a necessidade de administração de medicamentos da classe dos antipsicóticos, por outro, esta prática pode agravar os sintomas cognitivos destes doentes e introduzir outro tipo de sintomas (*e.g.*, obstipação, xerostomia, taquicardia) que podem levar a uma cascata de prescrição e à ocorrência de interações medicamentosas clinicamente relevantes. Tendo em conta, este último facto, verificou-se que existiam pelo menos uma crDDI por doente com demência e, por isso, corroborando a hipótese formulada anteriormente.

O conceito de complexidade terapêutica, neste estudo, é muito diferente de com o descrito na literatura. Na literatura, complexidade terapêutica encontra-se definida pelas características do regime terapêutico do doente como o número de diferentes fármacos, a dosagem total diária, as diferentes formas farmacêuticas e informação adicional do clínico sobre a administração dos diferentes medicamentos. (Advinha, De Oliveira-Martins, Mateus, Pajote, & Lopes, 2014) Neste estudo devido à falta de exaustividade de dados não era possível calcular a complexidade terapêutica como descrito na literatura. Contudo, um dos pontos desta definição baseia-se no número de medicamentos que o doente está a utilizar e, por isso, fenómenos como polimedicação e, conseqüentemente, utilização de MPI, ocorrência de crDDI e utilização de medicamentos com elevado risco de efeitos anticolinérgicos podem ocorrer. Assim, avaliou-se a complexidade terapêutica através da presença destes fenómenos, tendo-se obtido uma prevalência de 92,6%, sendo superior no grupo de indivíduos com demência. Assim, torna-se relevante estratificar a

complexidade terapêutica em grupos de risco, de forma a identificar possíveis residentes com maior probabilidade de virem a experienciar estes fenómenos e, assim, conduzir precocemente uma revisão da medicação por forma a iniciar o processo de desprescrição.

Na literatura, alguns fenómenos têm sido identificados como fatores preditores dos fenómenos em estudo. Por exemplo, polimedicação, patologias crónicas como a hipertensão arterial, distúrbio de ansiedade parecem ser fatores preditivos de um score de risco anticolinérgico. (López-Álvarez et al., 2019) No caso dos MPI, verificou-se que a polimedicação (OR 2,19; 95% CI 1,78-2,70), ansiolíticos (OR 2,19; 95% CI 1,70-2,82) e síndrome depressivo (OR 1,37; 95% CI 1,07-2,75) parecem ser fatores preditores deste fenómeno. (Fialová, Carpenter, & Schroll, 2005) Finalmente, no caso das interações medicamentosas, a polimedicação (OR 13,40; 95% CI 8,22-27,85) e a depressão (OR 2,12; 95% CI 1,34-3,34) também parecem ser fatores importantes. (Hughes et al., 2021)

Os fatores preditivos encontrados para um risco elevado de experienciar complexidades terapêuticas foram a idade superior a 85 anos (que também é um fator preditivo para MPI), a polimedicação (fator preditivo para os três fenómenos), o síndrome depressivo (também é um dos fatores preditivos para MPI e DDIs). O número de crDDI e o score de risco anticolinérgico também são fatores preditivos da complexidade terapêutica, sendo o esperado, visto que, muitos medicamentos são considerados MPI, devido as suas características anticolinérgicas e estes também podem ser causadores de DDIs e crDDIs.

Os resultados obtidos apontam, de uma forma global, para uma prevalência de fenómenos de prescrição inadequada muito elevada e sugerem, por isso, que as residências seniores e, em particular, os doentes idosos com demência devem ser alvos prioritários de revisões da medicação periódicas de forma a otimizar o seu perfil farmacoterapêutico e a maximizar a segurança do doente. Além disso, também demonstram a importante necessidade de identificar fatores preditivos que possam vir a ser utilizados no futuro para identificar subgrupos em maior risco e, assim, otimizar os recursos existentes, ou seja, se numa residência conseguirmos identificar um grupo restrito que beneficie mais de uma revisão da medicação periódica. Estes dados, sempre que possível, devem ser incluídos em futuros algoritmos de identificação de grupos de risco.

5.2. Limitações e pontos fortes do estudo

Este estudo apresenta algumas limitações como, a calculadora utilizada para a determinação do score de risco anticolinérgico não ter sido desenvolvida para o mercado de medicamentos em Portugal, havendo a possibilidade de alguns fármacos com efeitos anticolinérgicos não estarem presentes na escala selecionada. Contudo, tendo sido uma calculadora desenvolvida em Espanha e com aplicabilidade na Península Ibérica, poderá ter minimizado a limitação mencionada. Outra importante limitação é a exaustividade dos dados, principalmente sobre os dados do regime terapêutico como a dose diária e a sua posologia, que levou a uma subdetecção de MPI pela lista EU (7) PIM, dado tratar-se de uma fonte de dados secundária e, por isso, onde já os dados se encontravam recolhidos. Visto que os dados provinham de residências distintas e tendo sido recolhidos por diferentes investigadores, poder-se-ia encontrar algum viés de informação, sobretudo de classificação. Deste modo, e com vista a minimizar esse potencial viés, os dados foram recodificados de forma a garantir uma maior homogeneidade da informação e sempre que omissa, utilizaram-se *proxys* para ultrapassar esta questão. Em seguida pode-se considerar uma limitação o nível de complexidade da análise de complexidade terapêutica, pelo facto de se ter considerado o risco só quando o score de risco anticolinérgico era superior a 3, ou só risco elevado quando existiam crDDI. Por último, dado que a amostra foi selecionada por conveniência, poderemos ter introduzido algum viés de participação ao nível das residências selecionadas e, por isso, traduzir locais de prestação de cuidados mais diferenciados com melhores resultados comparativamente a outras residências não incluídas. Contudo, dado que nenhum dos locais fazia revisão da medicação, acreditamos que esta diferença possa ter pouca expressão. Além disso, os dados não podem ser extrapolados para a população em geral, visto não serem representativos do contexto nacional e com uma dimensão amostral inferior ao esperado.

Um ponto forte deste estudo foi o facto de ainda existir escassa informação sobre a caracterização da farmacoterapia destes doentes em Portugal. A demonstração da realidade desta população que apresenta prevalências de complexidade terapêutica, de MPI, de crDDI e de score de risco anticolinérgico destacam a necessidade de haver revisão da medicação regularmente e a importância de um farmacêutico clínico ou de um serviço diferenciado ao nível da farmácia comunitária que permita maximizar a segurança

dos doentes institucionalizados com demência. Por fim, outro ponto forte do estudo foi ter-se observado fatores preditivos para um risco elevado de experienciar complexidade terapêutica que possam ser calculados facilmente de forma a tornar a escolha da opção terapêutica mais consciente e mais segura.

5.3. Perspetivas futuras e implicação para a prática

A continuação do estudo, agora replicando os resultados de crDDI e score de risco anticolinérgico com instrumentos operacionalizados para a realidade portuguesa, caso estes já tenham sido desenvolvidos, seria interessante para verificar as diferenças nas prevalências encontradas entre diferentes critérios. Um dos objetivos futuros para a continuação do estudo é incluir residências seniores da zona norte do país de forma a obter-se o panorama nacional.

Futuramente, desenvolver uma ferramenta que consiga medir a complexidade terapêutica de forma clara, exaustiva, prática para o dia a dia de um clínico e de forma a potenciar a abordagem holística do doente. Além disso, será importante realizar uma revisão sistemática que nos permita obter uma fotografia do tipo de serviços já existentes e especificamente desenhados para otimizar a farmacoterapia do doente idoso com demência. O que se pretende aqui será encontrar diferentes intervenções feitas quer ao nível das residências seniores, quer ao nível das farmácias ou centros de saúde, que nos permitam perceber que tipo de intervenção é mais eficaz na redução da prevalência deste tipo de fenómenos e quais os locais onde parecem resultar melhor. Seria ainda interessante tentar identificar as que melhor se pudessem ajustar ao contexto português, tendo em conta toda a organização do sistema nacional de saúde.

Capítulo 6 – Conclusão

Verificou-se uma elevada prevalência de complexidade terapêutica, MPI, interações medicamentosas e de medicamentos com risco elevado de efeitos anticolinérgicos na população em estudo, sendo ainda superiores quando analisado o subgrupo de residentes com demência.

Observou-se que existem vários fatores preditivos quando analisados isoladamente, no entanto após ajuste com outros fatores, os que continuaram a ter valor preditivo foram a idade de um idoso ser igual ou superior a 85 anos, número de interações clinicamente relevantes e o score anticolinérgico.

Os profissionais de saúde devem assumir um papel ativo na vida dos doentes, parecendo ser uma mais valia incluir os farmacêuticos em serviços de revisão da medicação em residências seniores. Futuras intervenções são importantes para minimizar o risco destes fenómenos no idoso com demência e assegurar a sua segurança.

Capítulo 7 – Referências bibliográficas

- Advinha, A. M., De Oliveira-Martins, S., Mateus, V., Pajote, S. G., & Lopes, M. J. (2014). Medication regimen complexity in institutionalized elderly people in an aging society. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 36(4), 750–756. <https://doi.org/10.1007/s11096-014-9963-4>
- Agüero-Torres, H., Von Strauss, E., Viitanen, M., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2001). Institutionalization in the elderly: The role of chronic diseases and dementia. Cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *Journal of Clinical Epidemiology*, 54(8), 795–801. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(00\)00371-1](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(00)00371-1)
- Bloomfield, H. E., Greer, N., Linsky, A. M., Bolduc, J., Naidl, T., Vardeny, O., ... Wilt, T. J. (2020). Deprescribing for Community-Dwelling Older Adults: a Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine*, 35(11), 3323–3332. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-06089-2>
- Bogetti-Salazar, M., González-González, C., Juárez-Cedillo, T., Sánchez-García, S., & Rosas-Carrasco, O. (2016). Severe potential drug-drug interactions in older adults with dementia and associated factors. *Clinics*, 71(1), 17–21. [https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(01\)04](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(01)04)
- Borja-oliveira, C. R. (n.d.). *Efeitos da carga anticolinérgica cognitiva em idosos – uma revisão integrativa*.
- Bourrel, C., Zacarin, A., Rousseau, V., Montastruc, J. L., & Bagheri, H. (2020). Are potentially inappropriate and anticholinergic medications being prescribed for institutionalized elderly subjects? *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 34(6), 743–748. <https://doi.org/10.1111/fcp.12560>
- Boustani, M., Campbell, N., Munger, S., Maidment, I., & Fox, C. (2008). Impact of anticholinergics on the aging brain: A review and practical application. *Aging Health*, 4(3), 311–320. <https://doi.org/10.2217/1745509X.4.3.311>
- Bowie, M. W., & Slattum, P. W. (2007). Pharmacodynamics in Older Adults: A Review. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 5(3), 263–303. <https://doi.org/10.1016/J.AMJOPHARM.2007.10.001>
- Caçador, C., Teixeira-Lemos, E., Oliveira, J., Pinheiro, J., Teixeira-Lemos, L., & Ramos, F. (2022). The Prevalence of Polypharmacy and Potentially Inappropriate

- Medications and Its Relationship with Cognitive Status in Portuguese Institutionalized Older Adults: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(5). <https://doi.org/10.3390/ijerph19052637>
- Cadenas, R., José Díez, M., Fernández, N., García, J. J., Sahagún, A. M., Sierra, M., ... Carmona-Torres, M. (2021). Prevalence and Associated Factors of Polypharmacy in Nursing Home Residents: A Cross-Sectional Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 18, 2037. <https://doi.org/10.3390/ijerph18042037>
- Cesari, M., Calvani, R., & Marzetti, E. (2017). Frailty in Older Persons. *Clinics in Geriatric Medicine*, 33(3), 293–303. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2017.02.002>
- Cojutti, P. Arnoldo, L. Cattani, G. Brusaferrò, S. Pea, F. (2016). Polytherapy and the risk of potentially inappropriate prescriptions (PIPs) among elderly and very elderly patients in three different settings (hospital, community, long-term care facilities) of the Friuli Venezia Giulia region, Italy: are the very elderly. *Wiley Online Library*. <https://doi.org/10.1002/pds>
- da Costa, F. A., Periquito, C., Carneiro, M. C., Oliveira, P., Fernandes, A. I., & Cavaco-Silva, P. (2016). Potentially inappropriate medications in a sample of Portuguese nursing home residents: Does the choice of screening tools matter? *International Journal of Clinical Pharmacy*, 38(5), 1103–1111. <https://doi.org/10.1007/s11096-016-0337-y>
- da Costa, F. A., Silvestre, L., Periquito, C., Carneiro, C., Oliveira, P., Fernandes, A. I., & Cavaco-Silva, P. (2016). Drug-Related Problems Identified in a Sample of Portuguese Institutionalised Elderly Patients and Pharmacists' Interventions to Improve Safety and Effectiveness of Medicines. *Drugs - Real World Outcomes*, 3(1), 89–97. <https://doi.org/10.1007/s40801-016-0061-x>
- Dagli, R. J., & Sharma, A. (2014). Polypharmacy: a global risk factor for elderly people. *Journal of International Oral Health: JIOH*, 6(6), i–ii. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25628499><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4295469>
- Díez, R., Cadenas, R., Susperregui, J., Sahagún, A. M., Fernández, N., García, J. J., ... López, C. (2022). Potentially Inappropriate Medication and Polypharmacy in Nursing Home Residents: A Cross-Sectional Study. *Journal of Clinical Medicine*,

- 11(13). <https://doi.org/10.3390/jcm11133808>
- Eurostat, E. C.-. (2021). More than a fifth of the EU population are aged 65 or over. Disponível em August 6, 2022, <https://ec.europa.eu/eurostat/en/web/products-eurostat-news/-/ddn-20210316-1>
- Fialová, D., Carpenter, I., & Schroll, M. (2005). Among Elderly Home Care Patients in Europe. *The Journal of the American Medical Association*, 293(11), 1348–1358.
- Fick, D. M., Semla, T. P., Steinman, M., Beizer, J., Brandt, N., Dombrowski, R., ... Sandhu, S. (2019). American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(4), 674–694. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>
- Fundação Francisco Manuel dos Santos. (2020). *Retrato de Portugal na Europa PORDATA - Indicadores 2011*. Disponível em http://www.pordata.pt/ebooks/PT_EU2011v201506121000/index.html#p=4
- Georges, J. (2019). Dementia in Europe Yearbook 2019. Estimating the prevalence of dementia in Europe. *Alzheimer Europe*.
- Harris, J. K. (2021). Primer on binary logistic regression. *Family Medicine and Community Health*, 9, 1–7. <https://doi.org/10.1136/fmch-2021-001290>
- Harrison, S.L., Kouladjian O'Donnell, L., Bradley, C. E. et al. (2018). Associations between the Drug Burden Index, Potentially Inappropriate Medications and Quality of Life in Residential Aged Care. *Drugs & Aging*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-60984-5.00062-7>
- Hughes, J. E., Russo, V., Walsh, C., Menditto, E., Bennett, K., & Cahir, C. (2021). Prevalence and Factors Associated with Potential Drug-Drug Interactions in Older Community-Dwelling Adults: A Prospective Cohort Study. *Drugs and Aging*, 38(11), 1025–1037. <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00898-8>
- INE. (2019). Estimativas de População Residente em Portugal. *Relatório*, 1–14. Disponível em https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUE_Sdest_boui=354227526&DESTAQUESmodo=2
- Iniesta-Navalón, C., Gascón-Cánovas, J. J., Gama, Z. A. da S., Sánchez-Ruiz, J. F., Gutiérrez-Estrada, E. A., De-La-cruz-sánchez, E., & Harrington-Fernández, O. (2019). Potential and clinical relevant drug-drug interactions among elderly from nursing homes: A multicentre study in Murcia, Spain. *Ciencia e Saude Coletiva*,

24(5), 1895–1902. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018245.16032017>

- Levine, A., Emonds, E.E., Smith, M., Rickles, N., Kuchel, G., Steffens, D., Ohlheiser, A., & Fortinsky, R. (2020). *Pharmacist Identification of Medication Therapy Problems Involving Cognition Among Older Adults Followed by a Home-Based Care Team. Drugs & Aging, 38, 157 - 168.* Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33354755/>
- López-Álvarez, J., Sevilla-Llewellyn-Jones, J., & Agüera-Ortiz, L. (2019). Anticholinergic Drugs in Geriatric Psychopharmacology. *Frontiers in Neuroscience, 13*(December), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01309>
- Maher, D., Ailabouni, N., Mangoni, A. A., Wiese, M. D., & Reeve, E. (2021). Alterations in drug disposition in older adults: a focus on geriatric syndromes. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology, 17*(1), 41–52. <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.1839413>
- Manfredi, G., Midão, L., Paúl, C., Cena, C., Duarte, M., & Costa, E. (2019). Prevalence of frailty status among the European elderly population: Findings from the Survey of Health, Aging and Retirement in Europe. *Geriatrics and Gerontology International, 19*(8), 723–729. <https://doi.org/10.1111/ggi.13689>
- Medscape. (n.d.). Drug Interaction Checker. Disponível em <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
- Methodology, W. C. C. for D. S. (n.d.). ATC/DDD Index 2021. Disponível em https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- Migirov A, D. A. (2020). Physiology, Anticholinergic Reaction. Disponível em Updated 2020 Oct 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing website: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546589/#article-17683.s8>
- Monteiro, C., Canário, C., Ribeiro, M. Â., Duarte, A. P., & Alves, G. (2020). Medication evaluation in Portuguese elderly patients according to beers, stopp/start criteria and EU(7)-PIM list – an exploratory study. *Patient Preference and Adherence, 14*, 795–802. <https://doi.org/10.2147/PPA.S247013>
- Mosca, C., & Correia, P. (2012). O medicamento no doente idoso. *Acta Farmacêutica Portuguesa, 1*(2), 75–81. Disponível em <http://www.actafarmacêuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/23/24>
- Nagel, C. (2019). Understanding and addressing the context. *Psychodynamic Coaching,*

- (January), 127–131. <https://doi.org/10.4324/9781351199636-29>
- OECD/European Union. (2018). *Dementia prevalence, in Health at a Glance*. 108–109.
- Oudewortel, L., van der Roest, H. G., Onder, G., Wijnen, V. J. M., Liperoti, R., Denkinger, M., ... van Gool, W. A. (2021). The Association of Anticholinergic Drugs and Delirium in Nursing Home Patients With Dementia: Results From the SHELTER Study. *Journal of the American Medical Directors Association*, 22(10), 2087–2092. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2021.05.039>
- Peixoto S, Almeida A, C. A. (2020). Aplicação dos Critérios de Beers de 2015 Operacionalizados para Portugal em Pessoas Idosas Institucionalizadas: Um Estudo Transversal Application. *Revista Científica Da Ordem Dos Médicos*.
- Plácido, A. I., Aguiar, A., Piñeiro-Lamas, M., Varallo, F., Figueiras, A., Herdeiro, M. T., & Roque, F. (2022). Assessment of Potentially Inappropriate Medications Using the EU (7)-PIM List, in a Sample of Portuguese Older Adults' Residents in Nursing Homes. *Risk Management and Healthcare Policy*, 15(July), 1343–1352. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S346300>
- Quinaz Romana, G., Kislaya, I., Salvador, M. R., Cunha Gonçalves, S., Nunes, B., & Dias, C. (2019). Multimorbidity in Portugal: Results from the first national health examination survey. *Acta Medica Portuguesa*, 32(1), 30–37. <https://doi.org/10.20344/amp.11227>
- Raosoft. (2004). Sample size calculator. Disponível em <http://www.raosoft.com/samplesize.html>
- Redston, M. R., Hilmer, S. N., McLachlan, A. J., Clough, A. J., & Gnjidic, D. (2018). Prevalence of Potentially Inappropriate Medication Use in Older Inpatients with and without Cognitive Impairment: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 61(4), 1639–1652. <https://doi.org/10.3233/JAD-170842>
- Research group Farmacoterapia y Cronicidad de Sevilla. (n.d.). Anticholinergic Burden Calculator. Disponível em <https://www.anticholinergicscales.es/calculate>
- Rodrigues, D. (2021). Apêndice 1 : Lista de PIMs Operacionalização da lista EU (7) - PIM para a realidade portuguesa. *Acta Medica Portuguesa*, 34(7), 194–200.
- Rodrigues, D. A., Herdeiro, M. T., Thurmann, P. A., Figueiras, A., Coutinho, P., & Roque, F. (2020). Operationalisation for portugal of the EU(7)-PIM list for identification of potentially inappropriate medicines in older adults. *Acta Medica Portuguesa*, 33(13), 194–200. <https://doi.org/10.20344/AMP.13618>

- Saljoughian, M. (2019). Polypharmacy and drug adherence in elderly patients. *U.S. Pharmacist*, 44(7), 33–36. Disponível em <https://www.uspharmacist.com/article/polypharmacy-and-drug-adherence-in-elderly-patients>
- Santos, F. F. M. dos. (2022). População Idosa. Disponível em July 25, 2022, PORDATA website: <https://www.pordata.pt/publicacoes/infografias/populacao+idoso-254>
- Scott, I. A., Hilmer, S. N., Reeve, E., Potter, K., Couteur, D. Le, Rigby, D., ... Martin, J. H. (2015). Reducing inappropriate polypharmacy: The process of deprescribing. *JAMA Internal Medicine*, 175(5), 827–834. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0324>
- Shaw, B. H., Borrel, D., Sabbaghan, K., Kum, C., Yang, Y., Robinovitch, S. N., & Claydon, V. E. (2019). Relationships between orthostatic hypotension, frailty, falling and mortality in elderly care home residents. *BMC Geriatrics*, 19(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1082-6>
- Soares MA, S. I. (2017). Medicamentos potencialmente inapropriados no doente geriátrico: critérios de Beers de 2015 operacionalizados para Portugal. *Lisboa: Núcleo de Estudos de Geriatria Da Sociedade Portuguesa de Medicina*.
- Social, M. D. S. E. D. S. (2012). Portaria n.º 67/2012. *Ministério Da Solidariedade e Da Segurança Social, N.º 58*, 1324–1329.
- Stojanović, M., Vuković, M., Jovanović, M., Dimitrijević, S., & Radenković, M. (2021). Potentially Inappropriate Medications in Belgrade, Serbia Nursing Home Residents: A Comparison of Two Approaches. *Evaluation and the Health Professions*, 44(2), 180–185. <https://doi.org/10.1177/0163278719900653>
- Sweeney, M., Whiskey, E., Patel, R. K., Tracy, D. K., Shergill, S. S., & Plymen, C. M. (2020). Understanding and managing cardiac side-effects of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *BJPsych Advances*, 26(1), 26–40. <https://doi.org/10.1192/bja.2019.49>
- Thürmann, P. A. (2020). Pharmacodynamics and pharmacokinetics in older adults. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 33(1), 109–113. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000814>
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, P. D. (2019). World Population Ageing 2019. In *World Population Ageing 2019*. Disponível em

- http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-007-5204-7_6
- Valladales-Restrepo, L. F., Duran-Lengua, M., Castro-Osorio, E. E., & Machado-Alba, J. E. (2020). Consistency between anticholinergic burden scales in the elderly with fractures. *PLoS ONE*, *15*(2), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228532>
- Verdasca, J., Costa, F. A., Ramos, C., Murteira, R., & Miranda, A. (2019). The South Region Cancer Registry: an evaluation of its exhaustiveness in a cohort of lung cancer patients. *Thoracic Cancer*, *10*(2), 330–334. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12915>
- WHO. (2019). *World Health Organization Technical Report; Medication Safety in Polypharmacy*.
- World Health Organization. (n.d.). ICD-10. Disponível em <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
- World Health Organization. (2014). Resumo Relatório Mundial de Envelhecimento e Saúde. *Psychological Science*, *25*(9), 1682–1690. Disponível em www.who.int
- World Health Organization. (2020). Dementia. Disponível em www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia

Anexos

Anexo 1- Poster apresentado no PCNE

PREVALENCE OF POTENTIALLY INAPPROPRIATE MEDICATIONS, CLINICALLY RELEVANT DRUG INTERACTIONS AND ANTICHOLINERGIC BURDEN AMONG PORTUGUESE INSTITUTIONALIZED PATIENTS WITH DEMENTIA



Cristiana Romão¹ and João Pedro Aguiar²
¹Centro de Investigaçao Interdisciplinar Egas Moniz (CIEM), Instituto Universitário Egas Moniz (IUEM), Caparica, Portugal

BACKGROUND

- Nowadays, the elderly are more prone to experience serious adverse events due to the presence of **Potentially Inappropriate Medications (PIM)**, **clinically relevant drug-drug interactions (crDDI)** and **high anticholinergic burden**¹.
- This issue seem even worse, when looking at **institutionalized patients with dementia**. However, information on the prevalence of this phenomena is still scarce.

PURPOSE OF THE STUDY

- To determine the prevalence of **PIMs**, **clinically relevant interactions** and **anticholinergic burden** in Portuguese elderly with dementia;
- To study the correlation between the number of **PIMs** and the **anticholinergic burden**.

METHODOLOGY

Cross-sectional study (07/2021)



Database of Institutionalized patients from Lisbon and Valley Tejo and Alentejo



Residents were included if:
 • were 65 or older
 • had at least one medication registered

Medscape[®]

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SmPC)
 CHARACTERISTICS (SmPC)
 ANTICHOLINERGIC BURDEN CALCULATOR^{***}
 BEERS CRITERIA 2019

^{*} Drug interaction checker, was considered serious and contraindicated drug-interactions

^{**} SmPC was used to complement the identification of interactions

^{***} Calculated with ACB (sbx) scale where score 2 was moderate AB and score ≤ 3 was high AB²

Polypharmacy was defined as the use of five or more different medications.³

Pearson's coefficient: weak correlation if the score is between 0.1 and 0.29; moderate correlation if is between 0.3 and 0.49; and strong correlation if is between 0.5 and 1.⁴

AB: Anticholinergic Burden

RESULTS

Sociodemographic characterization

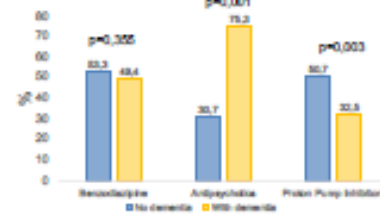


- Total sample: 231 institutionalized patients and 77 had dementia;
- 75.3% (n=174) were female gender;
- Mean age of 84±6,8 years old;
- Polypharmacy was present in 58,1% (n=199)

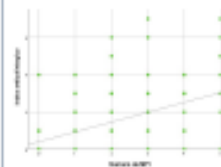
Prevalence

Prevalence	Total n=231	No dementia n=154	Dementia n= 77
PIMs	93.5%	92.0%	96.1%
crDDI	43.2%	42.9%	44.2%
High AB	48.1%	40.7%	62.3%

Pharmacological class of PIMs



Correlation between high AB and PIMs



Positive and moderate correlation with Pearson's coefficient = 0,399 and $p < 0,0001$.

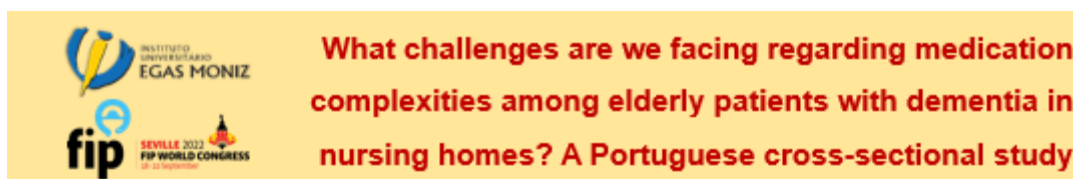
CONCLUSION

- We found that the prevalence of PIMs, crDDI and high anticholinergic burden **were higher in the elderly with dementia**.
- This results may suggest that pharmacy interventions should be an important step to help targeting these problems.

REFERÊNCIAS

1. Gorman S, Gorman S, Mann SA, Scahill SA, Scahill SA. Anticholinergic burden in Portuguese elderly patients residing in homes, day-care units and (LTC) (PIMs): an exploratory study. *Portuguese Journal of Health Sciences*. 2018;16(4):1-6.
2. Anticholinergic Burden (ACB) Scale. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2010;35(1):1-6.
3. Aguiar JP, Aguiar J, Aguiar J, Aguiar J, Aguiar J, Aguiar J. Correlação entre o número de medicamentos e a prevalência de interações medicamentosas em idosos institucionalizados. *Revista Portuguesa de Geriatria e Gerontologia*. 2019;24(1):1-6.
4. WHO. *World Health Organization*. <https://www.who.int/medicines/essential>.

Anexo 2 - Poster apresentado na FIP



Cristiana Romão¹, and João Pedro Aguiar¹

¹Centro de Investigação Interdisciplinar Egas Moniz (CIEM), Instituto Universitário Egas Moniz (IUEM), Caparica, Portugal

Background

The elderly are more prone to polypharmacy that increases the possibility of phenomena like Potentially Inappropriate Medications and drug interactions.

The prevalence of having at least one IIM is 79.3% and there is a positive association between PIM and polypharmacy and cognitive impairment.¹

crDDIs were significantly associated with the number of IIMs which can be a medication complexity.²

Main Goals

The main goals of this project are:

- To determine the prevalence of medication complexities (MedComplex), namely Potentially Inappropriate Medications (PIMs), Clinically relevant drug-drug interactions (crDDIs), and medications with high Anticholinergic burden (High-AB);
- To evaluate predictive factors of high-risk for MedComplex among elderly patients with dementia at nursing homes.

Methodology

Cross-sectional study using secondary data from:

- 5 Nursing homes – 3 from Lisbon and Valley Tejo and 2 Alentejo (2015-2019)

Population and sample

Patients were **excluded** if they:

- Patients with 65 or older
- Had at least one medication registered

Theoretical Sample: 365 patients

Main outcomes (definition and evaluation)

Sociodemographic and clinical data

Prevalence of MedComplex (at least two of the following):

- PIMs (Updated 2019 Beers Criteria)
- DDIs and crDDIs³ (Drug Interaction Checker – Medscape plus 2mPC)
- Anticholinergic Burden (Anticholinergic burden calculator based on the ACG scale)

Data analysis

Data was analyzed using **descriptive statistics** (IBM SPSS 26.0)

Predictive Factors – Logistic Regression (Odds ratio – OR – and 95% Confidence Intervals – 95%CI)

Results

1. Sociodemographic and clinical characterization

From an initial 231 institutionalized elderly patients, **78 (54.2%) had dementia**

From those 78 patients:

- Mean age: 84.3±7.0 years old
- Female sex: 75.9% (n=66)
- No. of comorbidities/patient: 3.8±2.2 comorbidities
- No. of medications/patient: 9.4±4.3 medications

2. Prevalence of MedComplex and other phenomena

3. Predictive factors of high-risk for MedComplex

% of patients with high-risk for MedComplex = 27.3%

	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95%CI)
ACG Score for anticholinergic index	2.16 (1.73-2.68)*	2.64 (1.68-4.14)*
No. of DDIs (total)	1.21 (1.15-1.28)*	1.85 (0.85-1.17)
No. of crDDIs	3.83 (2.56-5.73)*	4.59 (2.28-9.01)*
No. of PIMs	2.17 (1.83-2.59)*	0.57 (0.31-1.03)
Polypharmacy		
None	Ref.	Ref.
Six	5.73 (1.32-24.78)*	5.21 (0.54-50.31)
Age groups		
< 65 years old	Ref.	Ref.
65 or older	1.92 (1.64-3.26)*	3.23 (1.62-16.93)*
Sex		
Female	Ref.	Ref.
Male	1.42 (0.73-2.76)	1.88 (0.28-4.14)

Conclusions

- We found that elderly patients with dementia at nursing homes have a **higher prevalence of MedComplex**, especially in terms of PIMs and DDIs (total), but not statistically significant when comparing to patients without this disease. However, it seems to be **more relevant to consider individuals with 65 or older, crDDIs and high-AB**, when it comes to **predict** which patients may be at higher risk of experiencing MedComplex;
- This is a convenient sample, which may not reflect the national picture; and we had a limited sample that may also contribute to the inability to extrapolate the results to a national perspective;
- Future studies should also include other **predictive factors**, such as **clinical features of the patient or even social factors**, that may help us to develop a prediction model to be used in nursing homes to stratify the risk for experiencing MedComplex.

International Pharmaceutical Federation (FIP), Seville, Spain 2022

References

1. Capador, Carolina et al. 2022. "The Prevalence of Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medications and Its Relationship with Cognitive Status in Portuguese Institutionalized Older Adults: A Cross-Sectional Study." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 19(5).
2. Dato, Raquel et al. 2022. "Potentially Inappropriate Medication and Polypharmacy in Nursing Home Residents: A Cross-Sectional Study." *Journal of Clinical Medicine* 11(13).

Anexo 3 - Preditores de risco elevado de aos em idosos com complexidade terapêutica

	<i>Risco baixo</i> (n=174)	<i>Risco elevado</i> (n=57)	<i>P</i>
Presença de risco anticolinérgico, n (%)	126 (68.9)	57 (31.1)	<0.001*
Presença de DDIs, n (%)	162 (74.0)	57 (26.0)	0.077
Presença de crDDIs, n (%)	42 (42.4)	57 (57.6)	<0.001*
Presença de PIMs, n (%)	158 (73.5)	57 (26.5)	0.030*
Polifarmácia, n (%)	144 (72.4)	55 (27.6)	0.013*
Classes de PIMs, n (%)			
Benzodiazepinas	91 (75.8)	29 (24.2)	0.437
Hipnóticos	10 (83.3)	2 (16.7)	0.523
Antipsicóticos	69 (65.1)	37 (34.9)	0.008*
Antidepressivos	7 (38.9)	11 (61.1)	0.001*
Inibidores da bomba de prótons	75 (74.3)	26 (25.7)	0.877
Bloqueadores alfa-adrenérgicos	1 (100.0)	0 (0.0)	0.735
Anti-histamínicos	4 (26.7)	11 (73.3)	<0.001*
AINE	11 (64.7)	6 (35.3)	0.569
Antiespasmódicos	1 (50.0)	1 (50.0)	0.461
Antieméticos	1 (25.0)	3 (75.0)	0.058
Digitálicos	6 (54.5)	5 (45.5)	0.165
Antiarrítmicos	2 (40.0)	3 (60.0)	0.118
Bloqueadores dos canais de cálcio	4 (80.0)	1 (20.0)	0.601
Agentes anti parkinsonianos	1 (50.0)	1 (50.0)	0.461
Antibióticos	1 (100.0)	0 (0.0)	0.735
Relaxantes musculares	0 (0.0)	1 (100.0)	0.265
Sulfonilureias	6 (75.0)	2 (25.0)	0.641
Hormonas	5 (83.3)	1 (16.7)	0.688
Barbitúricos	0 (0.0)	1 (100.0)	0.265
Antiagregantes	2 (66.7)	1 (33.3)	0.603
Comorbilidades, n (%)			

Identificação de potenciais complexidades terapêuticas no doente idoso institucionalizado: exemplo do idoso com demência

Demência	56 (72.7)	21 (27.3)	0.629
Doença de Parkinson	16 (84.2)	3 (15.8)	0.417
Doença de Alzheimer	18 (66.7)	9 (33.3)	0.344
Síndrome depressivo	21 (55.3)	17 (44.7)	0.004*
Doença bipolar	2 (100.0)	0 (0.0)	0.622
História prévia de EAM	18 (66.7)	9 (33.3)	0.344
Insuficiência venosa	9 (60.0)	6 (40.0)	0.215
Insuficiência cardíaca	10 (76.9)	3 (23.1)	0.580
História prévia de AVC/AIT	25 (67.6)	12 (32.4)	0.301
Diabetes	28 (66.7)	14 (33.3)	0.236
Dislipidemia	35 (74.5)	12 (25.5)	0.538
Hipotireoidismo	14 (93.3)	1 (6.7)	0.124
Hiperplasia benigna da próstata	14 (77.8)	4 (22.2)	0.792
Insuficiência renal	10 (83.3)	2 (16.7)	0.536
Hipertensão arterial	110 (76.4)	34 (23.6)	0.527
História de quedas e/ou fraturas	27 (71.1)	11 (28.9)	0.682
Grupos etários, n (%)			
< 85 anos	92 (81.4)	21 (18.6)	0.047*
≥ 85 anos	82 (69.5)	36 (30.5)	
Sexo, n (%)			
Feminino	134 (77.0)	40 (23.0)	0.376
Masculino	40 (70.2)	17 (29.8)	