

Christine Grützmänn Faustino

**Medicamentos potencialmente inapropriados
prescritos a idosos ambulatoriais**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Educação e Saúde
Orientador: Prof. Dr. Wilson Jacob Filho

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Faustino, Christine Grützmann

Medicamentos potencialmente inapropriados prescritos a idosos ambulatoriais /
Christine Grützmann Faustino. -- São Paulo, 2010.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Educação e Saúde.

Orientador: Wilson Jacob Filho.

Descritores: 1.Idoso 2.Medicamentos 3.Prescrições de medicamentos
4.Pacientes ambulatoriais 5.Farmacoepidemiologia 6.Polifarmácia 7.Geriatria

USP/FM/DBD-243/10

Nesta dissertação, respeitou-se o novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa, em vigor desde janeiro de 2009.

Aos meus avós, Irene e Serafim, Helena e Agenor.

Aos profissionais da saúde que trabalham com idosos.

Aos idosos de hoje e de amanhã.



"A única viagem verdadeira, o
único banho de Juvência, seria,
não partir em busca de novas
paisagens, mas em ver com novos
olhos, ver o universo com os olhos
de outra pessoa, de cem outras,
ver os cem universos que cada
uma delas vê..."

Marcel Proust



Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Wilson Jacob Filho por ter me aceitado como aluna, pelo acompanhamento, confiança, paciência e disposição para discussões.

À Maria Cristina Guerra Passarelli, pelo apoio, disponibilidade e sugestões.

À Carmen e ao Paulo, pelo esmero no trabalho realizado na elaboração das fórmulas e análise estatística.

À Dra Sonia Lucena Cipriano e equipe de farmacêuticos do HCFMUSP, pelo incentivo na realização da pós-graduação e pela permissão de acesso ao banco de prescrições.

Ao Prof. Milton de Arruda Martins, por ter permitido, gentilmente, o acesso às prescrições da Clínica Geral.

Ao Vanderlei e à Sonia, funcionários da PRODESP, pela geração das planilhas, reuniões e prontidão nos esclarecimentos das dúvidas.

À equipe do Serviço de Farmácia do Hospital Universitário-USP, pelo apoio na elaboração dessa dissertação e pela oportunidade de ter atuado como Monitora em Saúde.

Aos bibliotecários da FMUSP e Hospital Universitário-USP pelas orientações e auxílio.

Aos amigos que me acompanharam neste trajeto, em especial Diego, Isabel Cristina, Sérgio, Andrea, Grazielle, Micheline e Karine.

À Família Zubrycky, pelos anos de apoio e amizade.

Às amigas do *Círculo de Mulheres*: Helena, Fátima, Valéria, Luciana, Juliana, Nívea, Sâmia e Tânia, pela escuta, conversas e celebrações.

À minha família: queridos pais, Nila e Reinaldo, aos meus irmãos, Suzanne e Cezar, e aos meus sobrinhos, Rafaela e Cezar Filho.

A todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente na realização deste projeto.

À Deus, pela presença, e força e serenidade concedidas.

Sumário

Lista de siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1 Introdução.....	1
2 Objetivos.....	20
3 Método.....	21
4 Resultados.....	27
5 Discussão.....	44
6 Conclusões.....	73
7 Referências.....	75

LISTA DE SIGLAS

A2MV	Ambulatório de Geriatria
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ACMG	Ambulatório da Clínica Geral
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC HCFMUSP	Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
MPI	Medicamento Potencialmente Inapropriado
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-americana da Saúde
PRM	Problema Relacionado ao Medicamento
RAM	Reação Adversa ao Medicamento

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - <i>Box-plots</i> para o número de medicamentos por paciente segundo sexo, faixa etária e ambulatório.....	32
Figura 2 - Gráficos com porcentagens de pacientes nas duas categorias de uso de medicamentos potencialmente inapropriados (sim e não) nas combinações das categorias de sexo e faixa etária, por ambulatório.....	36
Figura 3 - Gráficos com as porcentagens de pacientes do mesmo sexo, faixa etária e ambulatório segundo o número de medicamentos potencialmente inapropriados (MPIs).....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Subespecialidades de atendimento geral consideradas no estudo.....	23
Tabela 2 - Relação de medicamentos potencialmente inapropriados padronizados no HCFMUSP (Guia Farmacoterapêutico HC 2008-2010).....	24
Tabela 3 - Frequências e porcentagens de pacientes por sexo e faixa etária em ambos os ambulatórios.....	28
Tabela 4 - Estatísticas descritivas para a idade (anos) por sexo em ambos os ambulatórios.....	28
Tabela 5 - Estatísticas descritivas para o número de medicamentos por paciente, sexo e faixa etária na Clínica Geral	30
Tabela 6 - Estatísticas descritivas para o número de medicamentos por paciente, sexo e faixa etária na Geriatría	30
Tabela 7 - Proporções das prescrições dos ambulatórios de acordo com as categorias de medicamentos prescritos.....	31
Tabela 8 - Frequências e porcentagens de prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados (MPIs) em ambos os ambulatórios.....	34
Tabela 9 - Frequências e porcentagens considerando apenas o universo de prescrições com medicamentos potencialmente inapropriados em ambos os ambulatórios.....	35
Tabela 10 - Estatísticas descritivas para o número de medicamentos potencialmente inapropriados por paciente, segundo sexo e faixa etária na Clínica Geral	37
Tabela 11 - Estatísticas descritivas para o número de medicamentos potencialmente inapropriados por paciente, segundo sexo e faixa etária na Geriatría	38

LISTA DE TABELAS

Continuação

Tabela 12 - Prevalência de medicamentos potencialmente inapropriados (MPIs) de acordo com o sexo e ambulatório.....	42
Tabela 13 – Prevalência de medicamentos potencialmente inapropriados (MPIs) de acordo com a faixa etária e o ambulatório.....	43
Tabela 14 - Estudos selecionados que verificaram a prevalência da prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados utilizando-se os critérios de Beers versão 2003.....	45
Tabela 15 - Relação de medicamentos potencialmente inapropriados (MPIs) em alguns estudos.....	56

RESUMO

Faustino CG. *Medicamentos potencialmente inapropriados prescritos a idosos ambulatoriais* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010, 87 p.

No Brasil, poucos estudos investigaram a prevalência de medicamentos potencialmente inapropriados (MPIs) em idosos ambulatoriais. Este estudo visa determinar a prevalência de MPIs prescritos para estes pacientes, identificando os mais comumente envolvidos e verificando se a idade, o sexo e o número de medicamentos estão relacionados à prescrição de tais medicamentos. Foram coletadas prescrições de 3070 pacientes idosos (≥ 60 anos) em banco de dados, provenientes dos ambulatórios de Geriatria e Clínica Geral de um hospital universitário de atenção terciária em São Paulo-Brasil entre fevereiro e maio de 2008, que foram divididas de acordo com o sexo e faixa etária (60-69; 70-79 e ≥ 80). Os critérios de Beers versão 2003 foram utilizados para a avaliação de MPIs. A maior parte da casuística foi composta por mulheres em ambos os ambulatórios (66,6% na Clínica Geral e 77,7% na Geriatria). Os pacientes da Clínica Geral apresentaram média de idade de 71,3 anos e os da Geriatria, 80,1 anos. Na Clínica Geral a prevalência média de prescrição de MPIs foi de 37,6% e na Geriatria de 26,9%, sendo que em ambas as mulheres de 60-69 foram as que apresentaram a maior prevalência destes medicamentos. Os MPIs mais prescritos nos dois ambulatórios foram o carisoprodol, a fluoxetina e a amitriptilina, sendo que houve diferenças nos perfis de prescrições entre homens e mulheres. A chance de uso de MPI no sexo feminino é maior que no masculino ($p < 0,001$); a chance de uso de MPI na faixa de 70-79 anos é menor que na faixa de 60-69 anos ($p = 0,030$), assim como na faixa de ≥ 80 ($p = 0,024$). Estas conclusões não dependem do ambulatório ($p = 0,164$). O efeito de ambulatório depende do número de medicamentos ($p = 0,009$). Se o número de medicamentos é < 9 a chance de uso de MPI na Clínica Geral é maior que na Geriatria ($p = 0,041$). Quando o número de medicamentos é 7 ou 8, a chance de uso de MPI é maior do que quando são prescritos 1-4 medicamentos ($p < 0,001$), nos dois ambulatórios ($p = 0,098$). Quando são usados ≥ 9 medicamentos, a chance de uso de MPI depende do ambulatório ($p = 0,044$). Na Geriatria, a chance de uso de um MPI é 8,2 vezes a RC na categoria 1-4 medicamentos; enquanto que na Clínica Geral a razão de chances é 4,6. As prevalências de MPIs encontradas foram semelhantes ao relatado na literatura e estão correlacionadas ao sexo feminino. A chance de prescrição de MPIs foi menor em pacientes com ≥ 70 anos; observou-se que se o número de medicamentos for < 9 , a chance de uso de MPI na Clínica Geral é maior que na Geriatria, porém, se o número de medicamentos for ≥ 9 não há diferença entre as chances de uso de MPI nos dois ambulatórios.

SUMMARY

Faustino CG. *Potentially inappropriate medications prescribed to elderly outpatients* [dissertation]. São Paulo: School of Medicine, University of São Paulo; 2010, 87 p.

In Brazil, few studies have investigated the prevalence of potentially inappropriate medications (PIMs) among elderly outpatients. This study aimed to determine the prevalence of PIMs prescribed to such patients, identify the medications most commonly involved and investigate whether age, sex and number of medications are related to the prescription of such medications. Prescriptions issued to 3,070 elderly patients (≥ 60 years) were gathered from a database. These patients were attended at the geriatric and general clinical outpatient services of a tertiary-level university hospital in São Paulo, Brazil, between February and May 2008. They were divided according to sex and age group (60-69; 70-79; and ≥ 80 years). The Beers criteria (2003 version) were used to evaluate PIMs. The majority of the sample comprised women, at both outpatient services (66.6% in the general clinic and 77.7% in geriatrics). The mean age of the general clinical patients was 71.3 years and the mean for the geriatric patients was 80.1 years. At the general clinic, the mean prevalence of prescriptions of PIMs was 37.6%, and it was 26.9% at the geriatric clinic. At both outpatient services, women aged 60-69 years presented the highest prevalence of such medications. The PIMs most prescribed at the two outpatient services were carisoprodol, fluoxetine and amitriptyline, and there were differences in the prescription profiles between the men and women. The chances of using PIMs were greater for the women than for the men ($p < 0.001$). The chances of using PIMs in the 70-79 years group were lower than in the 60-69 years group ($p = 0.030$), and likewise for the group ≥ 80 years ($p = 0.024$). These conclusions were independent of the outpatient service ($p = 0.164$). The outpatient effect depended on the number of medications ($p = 0.009$). If the number of medications was < 9 , the chances of using PIMs at the general clinic were greater than the chances at the geriatric clinic ($p = 0.041$). When the number of medications was 7 or 8, the chances of using PIMs were greater than when prescribed 1-4 medications ($p < 0.001$), at both outpatient services ($p = 0.098$). When ≥ 9 medications were used, the chances of using PIMs depended on the outpatient service ($p = 0.044$). At the geriatric clinic, the chances of using PIMs were 8.2 times greater than the chances in the category of 1-4 medications; while at the general clinic, the odds ratio was 4.6. The prevalence of PIMs encountered was similar to what has been reported in the literature, and it correlated with female sex. The chances of being prescribed PIMs were lower among patients ≥ 70 years. If the number of medications was < 9 , the chances of using PIMs at the general clinic were greater than the chances at the geriatric clinic. However, if the number of medications was ≥ 9 , there was no difference in the chances of using PIMs between the two outpatient services.

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento e suas características

A Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) define envelhecimento como:

Um processo sequencial, individual, acumulativo, irreversível, universal, não patológico, de deterioração de um organismo maduro, próprio a todos os membros de uma espécie, de maneira que o tempo o torne menos capaz de fazer frente ao estresse do meioambiente e, portanto, aumente sua possibilidade de morte¹.

Em todo o mundo, a proporção de pessoas com ≥ 60 anos está crescendo mais rapidamente que a de qualquer outra faixa etária: trata-se de uma resposta à mudança de alguns indicadores de saúde, especialmente à queda da fecundidade e da mortalidade e ao aumento da esperança de vida¹.

Entre 1970 e 2025, espera-se um crescimento de 223% no número de pessoas mais velhas resultando em um total de aproximadamente 1,2 bilhões de pessoas com ≥ 60 anos; até 2050 haverá dois bilhões, sendo 80% nos países em desenvolvimento^{2,3}. No Brasil, em 1940, a expectativa de vida do brasileiro mal atingia os 50 anos de idade (45,5 anos)⁴. Os avanços da medicina e as melhorias nas condições gerais de vida da população repercutiram no sentido de elevar a

expectativa de vida ao nascer, tanto que, 68 anos mais tarde, este indicador elevou-se em 27,3 anos (72,8 anos em 2008)⁴. A barreira dos 70 anos de vida média foi rompida por volta do ano 2000, quando se observou uma esperança de vida ao nascimento de 70,4 anos⁴. Segundo projeção do IBGE, o Brasil continuará galgando anos na vida média de sua população, alcançando em 2050 o patamar de 81,3 anos; basicamente o mesmo nível atual da Islândia (81,8), China (82,2) e Japão (82,6)⁴.

Uma das peculiaridades do envelhecimento no Brasil é a alta velocidade com que esse processo ocorre. Enquanto países como França e Suécia necessitaram de 115 e 85 anos respectivamente, para que seu percentual de idosos duplicasse de 7% para 14% da população, estima-se que no Brasil tal feito seja obtido em apenas 35 anos (1990 a 2025)^{2,5}. Assim, com tamanha rapidez de mudanças, o Brasil passará de 11ª para 5ª posição mundial em números absolutos de idosos entre 1996 e 2025^{2,5}. Além disso, a proporção da população *mais idosa*, ou seja, com ≥ 80 anos, também está aumentando e alterando a composição etária dentro do próprio grupo; isto significa que a população considerada mais idosa também está envelhecendo⁶.

Em relação ao sexo, em todo o mundo há uma diferença notável na composição da população. Como nascem mais homens que mulheres, no grupo de jovens e adultos há mais homens⁵. Porém, como a mortalidade masculina é mais alta que a feminina, praticamente em qualquer idade, a porcentagem de mulheres aumenta com a idade, e a larga vantagem de homens desaparece⁵. No Brasil, em 1980, para cada grupo de 100 mulheres, havia 98,7 homens⁴. Em 2000, já se

observou 97 homens para cada 100 mulheres e, em 2050, espera-se que a razão de sexo da população fique por volta de 94%⁴. Dessa forma, verificam-se elevações no excedente feminino na população total que, em 2000, era de 2,5 milhões de mulheres, podendo atingir quase 7 milhões em 2050⁴. Em 2008, o diferencial entre os sexos foi de 7,6 anos, cabendo ao sexo masculino uma esperança de vida ao nascer de 69,1 anos, e ao sexo feminino, 76,7 anos⁴.

O envelhecimento implica, entre outras coisas, um incremento do risco de padecer de enfermidades e incapacidades³, e observa-se que a prevalência de condições crônicas, incluindo as doenças não-comunicáveis, desordens mentais e certas doenças comunicáveis tais como a AIDS, está aumentando dramaticamente^{7,8}. Existem doenças crônicas que, antes de representar um risco de vida, constituem uma ameaça à autonomia e independência do indivíduo. Estudos da OMS estimam que numa coorte na qual 75% dos indivíduos sobrevivem aos 70 anos, cerca de 1/3 deles serão portadores de doenças crônicas e pelo menos 20% terão algum grau de incapacidade associada⁶. Neste contexto vale destacar que as prevalências, tendências e tipos específicos destas doenças são diferentes entre homens e mulheres idosos⁹. No Brasil, dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) realizada em 2003, com abrangência nacional, apontam nesta direção¹⁰. Na população brasileira, 29,9% das pessoas relataram ter ao menos um entre os 12 problemas de saúde pesquisados. A prevalência de pelo menos uma doença crônica aumenta intensamente com a idade: enquanto fica em cerca de 10% entre as pessoas com menos de 20 anos, atinge valores superiores a 70% naquelas com ≥ 70 anos¹⁰. Em todas as faixas etárias, com exceção da relativa aos

menores de 10 anos, as mulheres reportaram maior prevalência de morbidade do que os homens¹⁰. Também de acordo com a PNAD, a proporção de idosos que consultaram médico nos últimos 12 meses anteriores à data de referência da pesquisa era de 71,2%, para os homens e de 83,4%, para as mulheres¹¹.

Além do maior risco do surgimento de multimorbidades, o processo de envelhecimento envolve déficits progressivos da reserva funcional de vários órgãos e sistemas. O trato gastrintestinal, fígado, rins e os sistemas músculo-esquelético, cardiovascular e nervoso central podem ser os mais afetados⁸. A perda da reserva funcional aumentará a susceptibilidade dos indivíduos idosos ao estresse, e deste modo, mesmo o menor evento estressante poderá resultar em uma morbidade e mortalidade. As mudanças fisiológicas relacionadas à idade podem influenciar a farmacocinética e farmacodinâmica, em especial a metabolização hepática e a excreção renal. Conseqüentemente, tais alterações podem afetar a seleção, a dose e a frequência da administração de um medicamento⁸.

Alterações na composição corporal podem influenciar o volume de distribuição de alguns fármacos. A gordura corpórea aumenta em 20 a 40% e a água diminui entre 10-15%, o que leva ao aumento na concentração de compostos hidrossolúveis e na eliminação prolongada de compostos lipossolúveis¹². Também há a diminuição no tamanho e no peso do fígado, prejudicando a capacidade deste órgão de metabolizar fármacos da circulação sistêmica⁸.

Nas alterações farmacocinéticas, dos parâmetros farmacológicos, talvez a metabolização e a excreção sejam os mais afetados pelo envelhecimento do

organismo¹³. O metabolismo hepático de muitos fármacos é reduzido, podendo haver uma redução de 30-50% no metabolismo de 1ª passagem¹⁴. A eliminação renal pode estar diminuída prolongando a meia-vida plasmática dos fármacos e aumentando a probabilidade de causar efeitos tóxicos¹³. Devido ao decréscimo do *clearance* dos fármacos no envelhecimento, a diminuição do tamanho do corpo e o aumento do número de comorbidades, e as mulheres viverem mais do que os homens, espera-se que as mulheres (especialmente as idosas) tenham taxas de eliminação de medicamentos menores do que os homens¹⁵.

Em relação às alterações farmacodinâmicas, afirma-se que as pessoas idosas são mais sensíveis aos efeitos dos fármacos. Isso parece ser verdade em relação a alguns fármacos, entretanto em outros casos a sensibilidade pode diminuir¹⁶. Por exemplo, os idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos sedativos de determinados benzodiazepínicos, mas menos sensíveis aos efeitos dos fármacos com ações mediadas pelos receptores beta-adrenérgicos¹⁶. A idade pode alterar a farmacodinâmica de alguns fármacos independente da concentração e ocorrer de modo diferente entre os sexos¹⁷.

O consumo de medicamentos e a polifarmácia

Em virtude da presença de multicomorbidades, os idosos acabam por utilizar muitos medicamentos. E várias pesquisas têm demonstrado isso¹⁸⁻²¹. Em um dos primeiros estudos realizados sobre avaliações de serviços em saúde, Muller

analisou, em 1964, 400 prontuários de pacientes ambulatoriais de diversas faixas etárias de quatro hospitais diferentes de Nova Iorque²². Ela constatou que os pacientes idosos tinham mais propensão a realizarem mais de 3 visitas aos serviços médicos no período de 3 meses, a visitarem clínicas diferentes e a receberem pelo menos um medicamento prescrito em relação aos pacientes mais jovens²². Em 1981, os idosos estadunidenses constituíam 11% da população e consumiam 25% dos medicamentos prescritos²³ e, em 1995, enquanto indivíduos de ≥ 65 anos ainda constituíam menos de 15% da população, eles já adquiriam $\frac{1}{3}$ de todas as prescrições medicamentosas e 40% dos medicamentos não prescritos²⁴. Em 2006, um relatório de padrão de consumo de medicamentos por pacientes ambulatoriais nos EUA, produzido pelo Centro Epidemiológico *Slone* da Universidade de Boston, apontou que o uso de medicamentos aumenta com a idade²⁵. Dos indivíduos mais jovens aos mais idosos, o uso variou de 22% a 83% nos homens e 44% a 80% nas mulheres e os idosos com ≥ 65 anos continuam a ser os maiores consumidores de medicamentos: 17-19% destes indivíduos consomem pelo menos 10 medicamentos por semana²⁵.

Entre 1973 e 1974, Law e Chalmers visitaram 151 pacientes com ≥ 75 anos em Londres para verificar o estado de saúde destes indivíduos e como utilizavam seus medicamentos²⁶. Destes, 87% estavam em tratamento regular, dos quais 34% utilizavam 3 ou 4 medicamentos por dia²⁶. As classes terapêuticas mais encontradas foram os medicamentos psicotrópicos, analgésicos e anti-inflamatórios e medicamentos para o sistema genitourinário. Na época do estudo, os medicamentos cardiovasculares eram apenas a 5ª classe mais consumida²⁶. Na Grã

Bretanha, em 1981, pelo menos 75% dos indivíduos com ≥ 75 anos utilizavam medicamentos, dos quais $\frac{2}{3}$ recebiam 1 a 3 medicamentos e $\frac{1}{3}$ recebiam 4 a 6 medicamentos²⁷. Mais recentemente, verificou-se que cerca de $\frac{1}{3}$ da população da Inglaterra possui ≥ 60 anos, e que este grupo recebe 59% das prescrições dispensadas e é responsável por mais da metade dos custos de medicamentos do sistema nacional de saúde²⁸.

Em um dos primeiros estudos farmacoepidemiológicos brasileiros, Tancredi realizou em São Paulo-SP um inquérito entre 1976-1978 com 3690 indivíduos com ≥ 16 anos com o objetivo de investigar o consumo de psicotrópicos na população²⁹. Naquela época, ele observou um aumento da prevalência de consumo desta classe de medicamentos a partir da faixa etária de 35-45 anos, atingindo os maiores níveis entre indivíduos com 55-65 anos de idade²⁹. Em 1984, Franco et al. realizaram entrevistas domiciliares na área urbana de Salvador-BA e observaram que a prevalência de consumo na faixa etária de ≥ 61 anos foi de 66,7%³⁰; Carvalho em 2000, observou que a prevalência de consumo estava em 81,1% entre idosos paulistanos³¹. De modo geral, os estudos mostram que a prevalência de consumo de medicamentos é alta entre os idosos brasileiros, sendo em média de 80%³¹⁻³⁷ com média de uso entre aqueles que utilizam medicamentos (prescritos e não prescritos) variando entre 1,3 a 4,3 por idoso, sendo que os medicamentos do sistema cardiovascular são os mais consumidos^{31,34-43}. No Brasil, os métodos de investigação farmacoepidemiológica utilizados até o momento foram o inquérito populacional ou as entrevistas domiciliares. As diferenças encontradas nos diversos estudos quanto à prevalência e à intensidade de uso de medicamentos podem

ocorrer devido às diferenças entre as populações quanto ao estado de saúde, utilização de serviços e modelo de atenção à saúde, além de traços demográficos e culturais ligados ao consumo de medicamentos, como sexo, idade e propensão ao uso⁴⁴.

Costuma-se dizer que pacientes que utilizam muitos medicamentos fazem uso de **polifarmácia**. Este termo foi utilizado pela primeira vez em 1959 no periódico *New England Journal of Medicine*⁴⁵, e, desde então, surgiram inúmeras definições na literatura. Usualmente é classificada em dois tipos:

- Quantitativa: o uso de medicamentos por 240 dias ou mais; o uso concorrente de 2 ou mais medicamentos; o uso de 4 ou mais medicamentos; o uso de 5 ou mais medicamentos; o uso de 7 ou mais medicamentos⁴⁶⁻⁴⁸;

- Qualitativa: o consumo diário regular de vários medicamentos assim como o uso de medicamentos de alto risco e doses questionáveis; sequela iatrogênica desagradável do uso de múltiplos medicamentos que interagem entre si; a prescrição, administração ou uso de mais medicamentos do que o clinicamente indicado⁴⁶⁻⁴⁸.

A polifarmácia qualitativa ainda pode ser dividida em:

a) Terapêutica: ocorre quando o uso de vários medicamentos necessários é monitorado por profissionais da saúde com o objetivo de se alcançar as metas terapêuticas. Neste contexto a polifarmácia não é considerada um erro⁴⁶.

b) *Contra-terapêutica*: ocorre quando o indivíduo é acometido por desfechos negativos não-intencionais ou não-esperados e não é acompanhado por profissionais da saúde. Existem diversas opiniões sobre o que constitui uma polifarmácia inapropriada. No geral, a relação de risco e benefício associada com a polifarmácia varia dependendo dos medicamentos utilizados e das características do paciente⁴⁶.

Mais comumente, o termo *polifarmácia* possui uma conotação negativa devido à observação da ocorrência de hospitalizações frequentes e desfechos negativos, tais como reações adversas ou não adesão ao tratamento em pacientes utilizando vários medicamentos⁴⁹⁻⁵², sendo que também foi observado que a polifarmácia acarreta no aumento do custo do tratamento e erros na ingestão dos medicamentos¹⁴. Devido aos riscos envolvidos, os pacientes em uso de muitos medicamentos requerem um acompanhamento terapêutico mais rigoroso e são alvo de boa parte das pesquisas farmacoepidemiológicas.

Medicamentos potencialmente inapropriados e instrumentos de avaliação da adequação da terapia farmacológica para idosos (screening tools)

A presença de várias comorbidades, o grande consumo de medicamentos, o cuidado fragmentado, mudanças fisiológicas, fatores socioeconômicos, entre outros aspectos, torna frequente o surgimento de problemas relacionados aos

medicamentos na população idosa⁵³. Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRMs) são definidos como "um evento ou circunstância envolvendo a terapia medicamentosa que atualmente ou potencialmente pode interferir nos desfechos de saúde esperados"⁵⁴. A reação adversa ao medicamento (RAM) é um dos principais PRMs que acometem os idosos. É definida como uma reação nociva e não-intencional que ocorre nas doses normalmente usadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas⁵⁵. Abordagens sistemáticas na investigação de RAMs identificaram fatores extrínsecos (padrões de prescrição e utilização de medicamentos) e intrínsecos (farmacocinéticos e farmacodinâmicos) relacionados ao paciente⁵⁶.

Devido a este contexto, a preocupação com o impacto das prescrições em uma população em envelhecimento tem levado a criação de várias estratégias para lidar com este fenômeno. Estas estratégias incluem mecanismos de revisão regular de prescrições na atenção primária e em hospitais, abordagens educativas para automonitoramento terapêutico e auditoria entre pares, e, no âmbito administrativo, a identificação de grandes variações de custo nos gastos com as prescrições⁵⁶.

Uma das estratégias para a redução de ocorrência de PRMs, especialmente as RAMs, é evitar o uso de medicamentos de alto- risco⁵³. O termo "**medicamentos de uso potencialmente inapropriado**" surgiu pela primeira vez em 1991, por ocasião da publicação de artigo de Beers e colaboradores⁵⁷, e desde então, vem sendo utilizado extensivamente.

De modo geral, a literatura considera que medicamentos são potencialmente inapropriados (MPIs) quando não possuem uma indicação baseada em evidências, aumentam o risco de RAMs em comparação aos pacientes mais jovens ou não são custo-efetivos, a princípio, *para toda a população idosa*^{58,59}. Também estão associados ao aumento de morbidades, mortalidade e gastos de recursos em saúde^{58,59}.

Autores mais recentes têm considerado a definição de MPIs mais ampla, dando maior ênfase à *individualidade do paciente*. Nestes casos, o medicamento é considerado potencialmente inapropriado não somente quando sua seleção, dose ou indicação estão incorretas, mas também quando a posologia ou outros fatores não foram adequadamente abordados na terapia de determinado paciente^{54,60}.

Os termos *prescrição inapropriada* e *prescrição potencialmente inapropriada* também são utilizados ao se tratar de MPIs⁶¹⁻⁶³. Há ainda o fato de que uma *prescrição racional* pode ser *inapropriada* em determinadas situações, quando se baseia em informações incorretas ou ausentes⁶⁴. Isto pode acontecer, por exemplo, quando um médico prescreve paracetamol para a dor de cabeça de um determinado paciente sem saber que outro profissional já prescreveu este medicamento e a terapia não obteve sucesso⁶⁴.

Na atualidade, há uma variedade de instrumentos destinados à avaliação da adequação farmacoterapêutica para idosos^{58,65-76}. Em geral, tratam-se de instrumentos baratos e práticos para assessorar o julgamento clínico na escolha do melhor medicamento; o que, em teoria, reduziria a possibilidade da elaboração de

uma prescrição inapropriada⁷⁷. Podem ser classificados em critérios implícitos, explícitos ou uma combinação de ambos⁷⁸.

O método implícito permite um julgamento clínico flexível e completo do tratamento medicamentoso individual de modo que problemas que não tenham sido pré-descritos possam ser detectados. Contudo, este método depende fortemente do conhecimento, experiência e habilidades do revisor individual e pode exigir um tempo considerável para realização^{79,80}.

Em contraste, o método explícito possui as vantagens de ter sido elaborado com base na revisão da literatura e na opinião de um painel de especialistas e de poder identificar e priorizar problemas de modo consistente. Outra vantagem é que ele pode ser facilmente incorporado em sistemas eletrônicos^{79,80}. O indicador ideal deve ser fortemente baseado na literatura; aplicável à rotina de coleta de dados com o mínimo custo adicional; independente da variedade dos casos; e ser quantificável, o que permite a comparação⁵⁶. Tais indicadores funcionam como 'marcadores de variação' daquilo que é considerado 'normal ou correto' e podem ser utilizados em pesquisas, auditorias ou treinamentos⁵⁶.

Alguns instrumentos têm se destacado na literatura internacional. Até o momento, os instrumentos de avaliação que foram mais estudados para a detecção de MPis para idosos são os critérios de Beers e os critérios canadenses^{59,77}. Porém, outros instrumentos tais como o *Medication Appropriateness Index* (MAI) e o HEDIS também são comumente citados. A seguir, uma breve descrição destes quatro instrumentos:

Critérios de Beers

Um dos instrumentos explícitos mais famosos, a lista com os critérios de Beers foi publicada em 1991⁵⁷. Neste ano, Beers et al. criaram o primeiro conjunto de critérios para identificar o uso inadequado de medicamentos por idosos institucionalizados nos Estados Unidos.

Este trabalho envolveu um grupo de especialistas em diferentes áreas do conhecimento, os quais utilizaram a técnica Delphi. Por meio desta técnica, estes profissionais definiram, de maneira consensual, uma lista de 19 medicamentos inadequados e 11 medicamentos cuja dose, frequência de uso ou duração do tratamento eram inadequadas. Este critério contempla dois aspectos do uso inadequado de medicamentos por idosos: 1) medicamentos ou classes de medicamentos que devem ser evitados exceto sob raras circunstâncias e 2) medicamentos cujas doses, frequências de uso ou duração do tratamento não devem ser excedidas. Em 1997 os critérios foram atualizados para a inclusão de novos fármacos e ampliados para a aplicação em idosos não institucionalizados⁸¹.

A terceira e mais recente revisão dos critérios de Beers ocorreu no ano de 2003⁵⁸. Nesta revisão, para a seleção dos fármacos que iriam compor o questionário a ser respondido pelos especialistas, foi utilizada a revisão sistemática. Após esta revisão, foi conduzido um inquérito dividido em cinco etapas. Finalmente, foram identificados, por consenso, 48 medicamentos ou classes de medicamentos inadequados e uma lista de medicamentos inadequados em indivíduos com 20 condições patológicas específicas⁵⁸.

Desde a publicação de Beers foram realizados diversos estudos para descrever a prevalência de MPIs em populações idosas, sendo realizados primeiramente na América do Norte e posteriormente na Europa.

Os EUA é o país que apresenta o maior número de estudos com estes critérios, onde a prevalência de MPIs entre pacientes idosos ambulatoriais variou de 5,3 a 40,7% em estudos que utilizaram uma das três versões^{53,82-87}. No Canadá, a prevalência encontrada variou entre 16,3 e 52,6%^{88,89} e na Europa, um estudo recente conduzido em vários países mostrou que 19,8% dos pacientes utilizaram pelo menos um MPI, sendo que a prevalência variou entre os países⁹⁰. Em Portugal, Martins et al. encontraram a prevalência de 38,5% na população estudada⁹¹.

No Brasil, Carvalho relatou prevalência de MPIs em idosos ambulatoriais paulistanos de 15,6%³¹ e Gorzoni et al. constataram que 41% dos idosos analisados faziam uso de um ou dois MPIs⁴³. Passarelli encontrou a prevalência de 67,2% de MPIs em pacientes idosos internados em hospital escola de Santo André, também utilizando os critérios de Beers versão 2003⁹².

Critérios canadenses

Outro método explícito baseado em consenso foi desenvolvido por McLeod et al. no Canadá⁶⁹. Por meio de um painel composto por 32 especialistas, foram identificadas 38 práticas inadequadas de prescrição para idosos. Diferentemente do critério de Beers, estes autores categorizaram as práticas em três tipos: 1)

prescrição de fármacos geralmente contraindicados para idosos em função do balanço risco-benefício ser inaceitável; 2) prescrição de fármacos que podem interagir com outros fármacos; 3) prescrição de fármacos que podem interagir com alguma doença. A definição da primeira categoria baseou-se na lista desenvolvida por Beers et al.⁵⁷. Os fármacos inadequados foram agrupados em quatro categorias: cardiovasculares, psicotrópicos, anti-inflamatórios não-esteroidais e outros analgésicos e fármacos diversos. Posteriormente, em 2000, Naugler et al. desenvolveram um instrumento chamado *Improving Prescribing in the Elderly Tool – IPET*, uma versão resumida do método criado por McLeod et al. que contém 14 situações a serem evitadas nas prescrições para idosos^{70,78}.

Medication Appropriateness Index – MAI

Este é um exemplo de método implícito bastante difundido. A primeira versão foi publicada em 1992 por Hanlon et al.⁶⁷ e uma versão modificada foi apresentada em 1997 pelo mesmo grupo⁹³. Este instrumento coloca uma série de questões importantes, que estão incompletas ou foram ignoradas nos critérios de Beers, como por exemplo: “Cada medicamento possui uma indicação?”; “É esperado que este medicamento seja efetivo no caso deste paciente?”; “A dosagem está correta?”; “As orientações para uso estão corretas e são práticas?”; “A duração do tratamento é aceitável?”. Ao contrário dos critérios de Beers, o MAI não especifica quais medicamentos ou combinações medicamentosas são consideradas prioridades. Contudo, o MAI não contém todas as categorias relevantes de

problemas relacionados aos medicamentos, como, por exemplo, a questão da adesão ao tratamento e do risco do paciente não receber o medicamento prescrito⁸⁰.

HEDIS

Em 2006, o Comitê Nacional para a Segurança da Qualidade dos EUA introduziu um novo indicador no *Medicare Health Plan Employer Data and Information Set - HEDIS*, chamado “Medicamentos a serem evitados nos idosos”^{94,95}. Recentemente nomeado de “Uso de medicamentos de alto risco em idosos”, esta relação foi adotada como parte dos esforços para melhorar a qualidade dos medicamentos administrados aos idosos nos ambulatórios^{94,95}. Ela foi baseada nos critérios de Beers e inclui os medicamentos que sempre devem ser evitados nesta população.

Fatores relacionados à prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados

Com o intuito de prever e avaliar a ocorrência de MPIs e possíveis desfechos negativos, estudos investigaram a influência de alguns aspectos como fatores de risco para a prescrição destes medicamentos.

Idade

A maior parte dos estudos que avaliaram a prescrição de MPIs a partir dos 65 anos observou que o risco de receber um MPI diminuiu com a idade, ou seja, os muito idosos tendem a receber menos MPIs^{84,86,96}. Porém, ainda não há consenso quanto à influência da idade na prescrição de MPIs^{83,97}.

Sexo

Alguns autores têm pesquisado a associação entre o sexo e a prescrição de MPIs, e os estudos têm mostrado que as mulheres tendem a receber mais MPIs do que os homens, com os sexos apresentando perfis distintos de prescrição; porém, também ainda não há consenso sobre esta associação^{20,94,96,97}.

A polifarmácia

A maior parte dos estudos que avaliaram a existência de uma relação entre a polifarmácia e a ocorrência de MPIs relata que o risco da prescrição de MPIs aumenta à medida que aumenta o número de itens prescritos^{83,96,97}.

Tipo de serviço

O tipo de serviço no qual o idoso é atendido também pode influenciar na qualidade da prescrição. De acordo com a literatura e protocolos de prescrição para

pacientes idosos, supõe-se que em comparação a outros serviços, tais como a Clínica Geral, um serviço especializado (Geriatría) proveria cuidados diferenciados⁹⁸⁻¹⁰⁰. O atendimento especializado apresentaria uma prescrição com menor quantidade de itens, mais medicamentos seriam suspensos ao longo do tratamento, haveria menos interações medicamentosas em potencial e menor prescrição de MPIs. Porém, os estudos realizados não chegaram a um consenso sobre a influência do atendimento realizado na prescrição de MPIs em pacientes idosos⁹⁸⁻¹⁰⁰.

A relação aprovada de medicamentos no país ou padronizada em uma instituição

A relação de medicamentos aprovada em um país influencia consideravelmente no perfil de MPIs encontrados⁹⁰. A seleção de um número limitado de medicamentos essenciais permite melhorar a qualidade de atenção à saúde, a gestão dos medicamentos, a capacitação dos prescritores e a educação do público¹⁰¹. Deste modo, a relação padronizada de medicamentos influencia na prescrição médica, pois restringe a quantidade de itens disponíveis, com o objetivo de tornar a terapêutica racional e menos propensa a erros¹⁰¹.

Outros fatores

A raça, a presença de depressão, a situação sócio-econômica do paciente, interações medicamentosas, certas classes de medicamentos e o número de

consultas realizadas pelo paciente também já foram relacionados com a prescrição de MPIS^{20,83,91,94,102,103}.

As condições que determinam os riscos e os potenciais prejuízos das prescrições medicamentosas em idosos provocam repercussões individuais e coletivas nos domínios biológicos, psíquicos, sociais e econômicos, o que exige maior conhecimento sobre os perfis farmacoepidemiológicos presentes na instituição. As informações coletadas podem, por sua vez, subsidiar estratégias de atuação que estimulem a otimização e o monitoramento da terapia medicamentosa em tais pacientes, com vistas à promoção do uso racional.

2 OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar a prevalência e o perfil das prescrições de medicamentos potencialmente inapropriados (MPIs) em prescrições de pacientes idosos ambulatoriais atendidos pela Clínica Geral e Geriatria de hospital universitário de atenção terciária.

Objetivos específicos

1. Verificar a prevalência de MPIs prescritos para pacientes idosos atendidos pelos ambulatórios da Clínica Geral e Geriatria;
2. Verificar os MPIs prescritos por ambulatório, sexo e faixa etária;
3. Investigar se a idade, o sexo e o número de medicamentos prescritos estão relacionados à prescrição de MPIs;
4. Comparar os dados encontrados entre os ambulatórios;
5. Verificar a idade média dos pacientes atendidos em ambos os ambulatórios e a prevalência de sexo e faixa etária por ambulatório; e
6. Verificar o número médio de medicamentos por prescrição por ambulatório, sexo e faixa etária.

3 MÉTODO

Tipo de estudo e coleta de dados

Foi realizado estudo descritivo observacional das prescrições ambulatoriais realizadas para pacientes atendidos no período de fevereiro a maio de 2008 pelos ambulatórios de Clínica Geral e Geriatria pertencentes ao Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IC HCFMUSP).

A coleta de dados foi realizada por meio da geração de relatórios do banco de dados do Sistema de Informação e Gestão Hospitalar - SIGH, utilizado pela Farmácia Ambulatorial do IC HCFMUSP. O SIGH foi idealizado e é mantido pela Companhia de Processamento de Dados do Estado de São Paulo (empresa de Tecnologia da Informação do Governo do Estado de São Paulo – PRODESP) e é utilizado para a dispensação e controle de estoque de medicamentos. Este sistema é utilizado desde 2004 e é considerado confiável para o controle dos processos.

O tipo de relatório solicitado foi o “FAGM 433 - Prescrições Atendidas”. Para a solicitação, foi requisitada a autorização da Diretora Técnica do Serviço de Farmácia, Dra Sonia Lucena Cipriano, com anuência dos diretores dos ambulatórios de Geriatria, Prof. Dr. Wilson Jacob Filho, e Clínica Geral, Prof. Dr. Milton de Arruda

Martins. Após a solicitação, a PRODESP gerou as planilhas em formato *Excel* e permitiu a cópia em *pen drive*.

As prescrições foram divididas por ambulatório, sexo, faixa etária (pacientes com 60-69 anos; 70-79 anos e ≥ 80) e categorias de número de medicamentos prescritos (1-4, 5-6, 7-8 e ≥ 9). Foi considerado idoso o adulto com idade ≥ 60 anos a época da coleta de dados (conforme definição da OMS para países em desenvolvimento) e os muito idosos foram considerados como adultos com idade ≥ 80 anos. A idade foi calculada tendo como referência a data da prescrição.

Por se tratar da coleta de dados de um período de quatro meses, alguns pacientes constavam mais de uma vez na planilha com prescrições iguais ou diferentes. Nestes casos, apenas a primeira prescrição de cada paciente foi considerada. Os medicamentos de uso “se necessário” foram considerados no cálculo da média de medicamentos prescritos.

Os dois ambulatórios possuem diversas subespecialidades de atendimento que são divididas em *gerais* ou *específicas*. Pacientes que requerem um cuidado especial, com déficits cognitivos avançados, asma ou obesidade, por exemplo, são encaminhados a subespecialidades de atendimento específico e os demais às subespecialidades de atendimento geral. Com o objetivo de diminuir os fatores de confusão na análise dos resultados apenas os pacientes atendidos pelas subespecialidades de atendimento geral de ambos os ambulatórios foram considerados no estudo, conforme tabela 1.

Tabela 1 – Subespecialidades de atendimento geral consideradas no estudo

Clínica Geral	Geriatría
Grupo Geral - ACMG/GERAL	Grupo Geral - A2MV/ 2MV10
Grupo de Assistentes - ACMG/GASSI	Grupo Didático - A2MV/ 2MV11
Grupo de Interconsulta - ACMG/GINTE	Grupo de Residentes - A2MV/ 2MV12
Grupo de Residentes 2ª - ACMG/GRES2	Grupo de Nonagenários - A2MV/ 2MV60
Grupo de Residentes 3ª - ACMG/GRES3	
Grupo de Residentes 4ª - ACMG/GRES4	
Grupo de Residentes 5ª - ACMG/GRES5	
Grupo de Residentes 6ª - ACMG/GRES6	
Grupo de Residentes R3 - ACMG/GRR3	

Apesar da subespecialidade "Grupo de Estagiários – ACMG/GESTG" do ambulatório da Clínica Geral ser de atendimento geral, ela não foi considerada, pois apresentou um número muito pequeno de atendimentos (apenas 12, no período de quatro meses). Não foram consideradas as prescrições dos pacientes atendidos pelas subespecialidades de consultas breves e as prescrições dos pacientes que não possuíam registro na instituição.

Para avaliação de MPis foi utilizada a versão 2003 dos critérios de Beers, considerando-se apenas aqueles medicamentos que independem de diagnóstico⁵⁸.

Os MPis digoxina, sulfato ferroso e lorazepam apesar de padronizados na instituição foram excluídos da análise, pois não foi possível calcular a dose. Apesar de não constarem nos critérios de Beers, os medicamentos clonazepam e

nitrazepam foram considerados MPIs, pois possuem tempo de meia-vida superior a 20h^{104,105}. O nitrazepam é comercializado no Brasil, porém não é comercializado nos Estados Unidos¹⁰⁶.

De acordo com os critérios, todos os barbitúricos (com exceção do fenobarbital), exceto quando utilizados para o controle de convulsões, são altamente aditivos e causam mais eventos adversos que a maior parte dos medicamentos sedativos hipnóticos utilizados em idosos⁵⁸. O medicamento primidona trata-se de um anticonvulsivante barbitúrico que não consta nos critérios de Beers, porém é padronizado na instituição, e, deste modo optou-se por também considerá-la como um MPI¹⁰⁷. A tabela 2 contém a relação de MPIs padronizados no HCFMUSP¹⁰⁸, totalizando 29 princípios ativos em 41 apresentações.

Tabela 2 - Relação de medicamentos potencialmente inapropriados padronizados no HCFMUSP (Guia Farmacoterapêutico HC 2008-2010)

Código HC	Medicamentos potencialmente inapropriados	Gravidade
11010198	Amiodarona (cloridrato de amiodarona) - Comp 200 mg	Alta
11010162	Amiodarona (cloridrato de amiodarona) - Comp 200 mg - dose unitarizada	Alta
11010174	Amiodarona (cloridrato de amiodarona) Sol inj 50 mg/mL - Amp 3 mL	Alta
11150233	Amitriptilina (cloridrato de amitriptilina) Comp 25 mg	Alta
1115027X	Amitriptilina (cloridrato de amitriptilina) Comp 25 mg - dose unitarizada	Alta
11290212	Anfepramona (cloridrato de anfepramona) Caps 25 mg	Alta
11290224	Anfepramona (cloridrato de anfepramona) Caps 75 mg	Alta
11111306	Bisacodil Drágea 5 mg	Alta

Continua

Continuação

12066801	Carisoprodol 100 mg Comp (Relaxante muscular HC)*	Alta
11318403	Cetorolaco (trometamol cetorolaco) Sol oft 0,5 % - Fr 5 mL	Alta
11171002	Cetorolaco (trometamol cetorolaco) Sol inj 30 mg/mL - Amp 1 mL	Alta
11171069	Ciclobenzaprina (cloridrato de ciclobenzaprina) Comp rev 5 mg	Alta
11151195	Clonazepam Comp sulc 2 mg	Alta
11011191	Clonidina (cloridrato de clonidina) Comp 0,1 mg	Baixa
12012130	Clorferinamina (maleato de clorferinamina) Sol inj 1 % - Amp 1 mL	Alta
1219010X	Clorferinamina (maleato de clorferinamina) Xar 2,5 mg/5 mL - Fr 100 mL	Alta
12060458	Clorfenamina (maleato de clorfenamina) Comp 4 mg	Alta
11151626	Diazepam Comp sulc 10 mg	Alta
11151638	Diazepam Comp sulc 10 mg - dose unitarizada	Alta
1201137X	Difenidramina Sol inj 25 mg/mL - Amp 2 mL	Alta
11011531	Dipiridamol Sol inj 5 mg/mL - Amp 2 mL	Baixa
11011564	Dipiridamol Comp rev 75 mg	Baixa
11051105	Doxazosina Comp de lib prolong 4 mg	Baixa
11292356	Femproporex (cloridrato de femproporex) Caps 25 mg	Alta
11152837	Fluoxetina (cloridrato de fluoxetina) Comp sulc 20 mg	Alta
12063150	Hidroxizina Comp 10 mg	Alta
11173410	Indometacina Pó liof 1 mg/Fr-Amp	Alta
11294763	Mazindol Comp 1 mg	Alta
1101457X	Metildopa Comp 250 mg	Alta
11176936	Naproxeno Sol oral 25 mg/mL - Fr 100 mL	Alta
11176957	Naproxeno Comp 250 mg	Alta
11155863	Nitrazepam Comp sulc 5 mg	Alta
11055054	Nitrofurantoína Comp 100 mg	Alta
1105503X	Nitrofurantoína Suspensão oral 5 mg/mL - Fr 120 mL	Alta
1111476X	Óleo mineral Sol oral Fr	Alta
1105525X	Oxibutinina (cloridrato de oxibutinina) Comp 5 mg	Alta
11178243	Piroxicam Comp sublingual 20 mg	Alta
11156630	Primidona Comp 100 mg	Alta
11195829	Prometazina Comp 25 mg	Alta
11195848	Prometazina Sol inj 25 mg/mL - Amp 2 mL	Alta

Continua

Continuação

11296904	Sibutramina (cloridrato de sibutramina) Caps 10 mg
----------	--

Alta

* O Relaxante muscular HC é composto por carisoprodol 100 mg (fármaco potencialmente inapropriado), dipirona 200 mg e paracetamol 200 mg.

Os medicamentos foram classificados utilizando-se a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* da OMS¹⁰⁹. Polifarmácia foi considerada como o uso de ≥ 5 medicamentos^{21, 47,99,110-115}.

Este projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP sob o registro 2112.

Análise estatística

O teste de Hosmer e Lemeshow foi utilizado para avaliar o ajuste dos modelos¹¹⁶ e neste estudo utilizou-se o termo razão de chances (RC) no lugar de *odds ratio* (OR). O número de medicamentos foi categorizado segundo os intervalos definidos pelos quartis 1-4, 5-6, 7-8 e ≥ 9 , nos testes de hipótese foi fixado nível de significância de 0,05 e a análise foi realizada com o auxílio dos aplicativos Minitab versão 15 e SPSS versão 11.

4 RESULTADOS

Características da população estudada

A casuística foi composta por 3070 pacientes, sendo 1800 pacientes da Clínica Geral e 1270 da Geriatria. A maior porcentagem de pacientes da Clínica Geral possuía 60-69 anos (47%), seguida pela faixa etária de 70-79 (34,9%) e ≥ 80 anos (18,1%). Na Geriatria a maior parte da amostra foi composta por pacientes com ≥ 80 anos (53,7%). Os pacientes com 70-79 e 60-69 anos compuseram 38% e 8,3% da amostra, respectivamente.

O sexo feminino foi o mais prevalente na Clínica Geral (66,6%) e na Geriatria (77,7%), sendo que o número de mulheres foi maior que o número de homens em todas as faixas etárias em ambos os ambulatórios. Na Clínica Geral observou-se que a presença de pacientes do sexo masculino na composição das faixas etárias decresce à medida que a idade avança; fenômeno oposto ao verificado na Geriatria. Na tabela 3 são apresentadas as frequências e porcentagens de pacientes por sexo e faixa etária em cada ambulatório.

A tabela 4 contém as estatísticas descritivas para a idade por sexo e ambulatório. Os pacientes da Clínica Geral apresentaram média de idade de 71,3 anos e da Geriatria, 80,1 anos. Em ambos os ambulatórios as mulheres são ligeiramente mais velhas do que os homens e a idade máxima é de 101 anos.

Tabela 3 - Frequências e porcentagens de pacientes por sexo e faixa etária em ambos os ambulatórios

Ambulatório	Faixa etária	Sexo		Total N (%)
		Feminino N (%)	Masculino N (%)	
<i>Clínica Geral</i>	60-69	559 (31,0)	287 (15,9)	846 (47,0)
	70-79	410 (22,8)	218 (12,1)	628 (34,9)
	≥80	230 (12,8)	96 (5,3)	326 (18,1)
	Total	1199 (66,6)	601 (33,3)	1800 (100,0)
<i>Geriatrics</i>	60-69	84 (6,6)	21 (1,7)	105 (8,3)
	70-79	367 (28,9)	116 (9,1)	483 (38,0)
	≥80	536 (42,2)	146 (11,5)	682 (53,7)
	Total	987 (77,7)	283 (22,3)	1270 (100,0)

Tabela 4 - Estatísticas descritivas para a idade (anos) por sexo em ambos os ambulatórios

Ambulatório	Sexo	N	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
<i>Clínica Geral</i>	F	1199	71,6	8,6	60	70	101
	M	601	70,9	7,6	60	70	96
	Total	1800	71,3	8,3	60	70	101
<i>Geriatrics</i>	F	987	80,2	7,6	62	80	101
	M	283	79,9	7,6	61	80	100
	Total	1270	80,1	7,6	61	80	101

F: feminino, M: masculino

Número médio de medicamentos prescritos

Estatísticas descritivas para o número de medicamentos por paciente na Clínica Geral e Geriatria são apresentadas nas tabelas 5 e 6, respectivamente. A média de medicamentos prescritos para os idosos da Clínica Geral foi 7,1, considerando ambos os sexos, sendo maior na faixa etária de 60-69 anos (7,3) e menor nas demais (6,9). Na Geriatria, a média de medicamentos prescritos foi 7,5, considerando ambos os sexos, sendo maior na faixa etária de 70-79 anos (7,8) e menor em pacientes com ≥ 80 anos (7,3).

A média do número de medicamentos prescritos por paciente na Geriatria foi maior em comparação à Clínica Geral ($p=0,039$). Este resultado não dependeu do sexo ($p=0,871$) e nem da faixa etária ($p=0,243$). Não houve diferença entre as médias do número de medicamentos por paciente nas três faixas etárias ($p=0,616$), sendo que este resultado também não dependeu do ambulatório ($p=0,243$) e nem do sexo ($p=0,544$).

Tabela 5 - Estatísticas descritivas para o número de medicamentos por paciente, sexo e faixa etária na **Clínica Geral**

Sexo	Faixa etária	N	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
F	60-69	559	7,9	3,7	1	8	24
	70-79	410	7,3	3,3	1	7	18
	≥80	230	7,3	3,4	1	7	19
	Total	1199	7,6	3,5	1	7	24
M	60-69	287	6,0	3,1	1	6	16
	70-79	218	6,0	3,0	1	6	14
	≥80	96	6,1	3,0	1	6	15
	Total	601	6,0	3,1	1	6	15
Total	60-69	846	7,3	3,7	1	7	24
	70-79	628	6,9	3,3	1	7	18
	≥80	326	6,9	3,3	1	7	19
	Total	1800	7,1	3,5	1	7	24

F: feminino, M: masculino

Tabela 6 - Estatísticas descritivas para o número de medicamentos por paciente, sexo e faixa etária na **Geriatría**

Sexo	Faixa etária	N	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
F	60-69	84	7,7	3,4	1	8	15
	70-79	367	8,2	3,3	1	8	19
	≥80	536	7,6	3,2	1	8	20
	Total	987	7,8	3,3	1	8	20
M	60-69	21	6,5	4,6	1	7	22
	70-79	116	6,5	2,7	1	6	14
	≥80	146	6,4	2,9	1	6	19
	Total	283	6,5	3,0	1	6	22
Total	60-69	105	7,5	3,7	1	8	22
	70-79	483	7,8	3,3	1	8	19
	≥80	682	7,3	3,1	1	7	20
	Total	1270	7,5	3,2	1	7	22

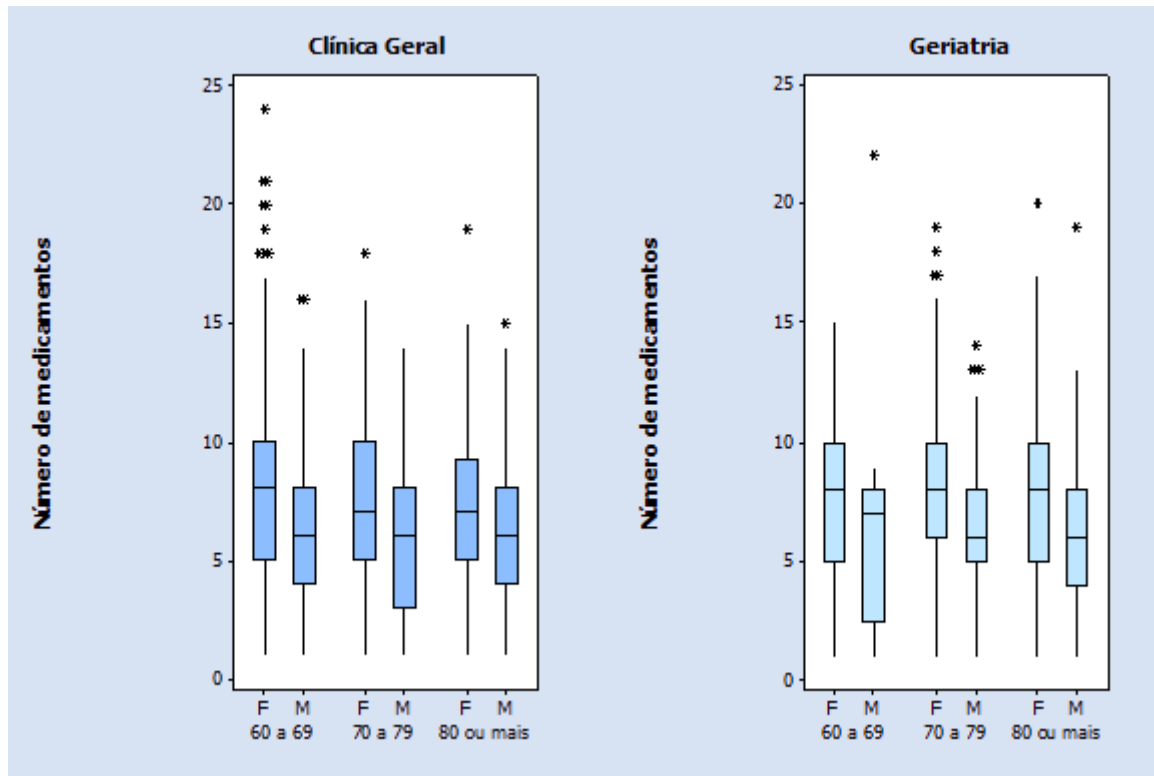
F: feminino, M: masculino

As medianas de números de medicamentos prescritos na Clínica Geral foram menores em relação às medianas verificadas na Geriatria em quase todas as faixas etárias. O número máximo de medicamentos prescritos para um paciente ocorreu na Clínica Geral (24). A tabela 7 apresenta as proporções das prescrições dos ambulatórios de acordo com as categorias número de medicamentos prescritos; já as distribuições do número de medicamentos por paciente segundo o sexo, faixa etária e ambulatório podem ser visualizadas, de forma aproximada, nos *box-plots* na figura 1.

Tabela 7 - Proporções das prescrições dos ambulatórios de acordo com as categorias de número de medicamentos prescritos

Ambulatório	Categorias de número de medicamentos prescritos	Proporção das prescrições (%)
<i>Clínica Geral</i>	1-4	25,4
	5-6	21,0
	7-8	22,3
	≥9	31,3
<i>Geriatria</i>	1-4	19,4
	5-6	19,0
	7-8	24,0
	≥9	37,6

Figura 1- *Box-plots* para o número de medicamentos por paciente segundo sexo, faixa etária e ambulatório



F: feminino, M: masculino

* Indivíduos com valores de número de medicamentos discrepantes

A média do número de medicamentos por paciente foi menor no sexo masculino ($p < 0,001$), sendo que este resultado não dependeu do ambulatório ($p = 0,871$) e nem da faixa etária ($p = 0,544$).

As médias de medicamentos prescritos em todas as faixas etárias em ambos os ambulatórios foi ≥ 5 ; deste modo, a prevalência de polifarmácia foi de 100% em todos os grupos.

Medicamentos potencialmente inapropriados

Na Clínica Geral a prevalência média de prescrição de MPis em 1800 prescrições foi de 37,6% (677 prescrições). Neste ambulatório, o grupo com maior prevalência de prescrição foi o das mulheres com 60-69 anos. Na Geriatria, a prevalência média de prescrição de MPis foi de 26,9% (342 prescrições do total de 1270), e assim como na Clínica Geral, a prevalência de prescrição de MPis também foi maior entre as mulheres com 60-69 anos. As frequências e porcentagens de prescrição de MPis nos dois ambulatórios encontram-se na tabela 8. A tabela 9 apresenta as frequências e porcentagens considerando apenas o universo de prescrições com MPis, também em ambos os ambulatórios.

Tabela 8 - Frequências e porcentagens de prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados (MPIs) em ambos os ambulatórios

Ambulatório	Faixa etária	Sexo	MPI		Total N (%)	
			Não N (%)	Sim N (%)		
<i>Clínica Geral</i>	60-69	F	289 (51,7)	270 (48,3)	559 (100,0)	
		M	219 (76,3)	68 (23,7)	287 (100,0)	
	70-79	F	231 (56,3)	179 (43,7)	410 (100,0)	
		M	162 (74,3)	56 (25,7)	218 (100,0)	
	≥80	F	153 (66,5)	77 (33,5)	230 (100,0)	
		M	69 (71,9)	27 (28,1)	96 (100,0)	
		Total	1123 (62,4)	677 (37,6)	1800 (100,0)	
	<i>Geriatrics</i>	60-69	F	53 (63,1)	31 (36,9)	84 (100,0)
			M	14 (66,7)	7 (33,3)	21 (100,0)
70-79		F	252 (68,7)	115 (31,3)	367 (100,0)	
		M	100 (86,2)	16 (13,8)	116 (100,0)	
≥80		F	388 (72,4)	148 (27,6)	536 (100,0)	
		M	121 (82,9)	25 (17,1)	146 (100,0)	
		Total	928 (73,1)	342 (26,9)	1270 (100,0)	

F: feminino, M: masculino

Observa-se que à medida que os pacientes do sexo feminino envelhecem há uma tendência à diminuição da prescrição de MPIs na Clínica Geral e na Geriatrics. Em relação aos pacientes do sexo masculino na Clínica Geral também há tendência à diminuição da prescrição de MPIs à medida que o paciente

envelhece, porém, na Geriatria não se observa esta mesma tendência em pacientes do sexo masculino.

Tabela 9 - Frequências e porcentagens considerando apenas o universo de prescrições com medicamentos potencialmente inapropriados em ambos os ambulatórios

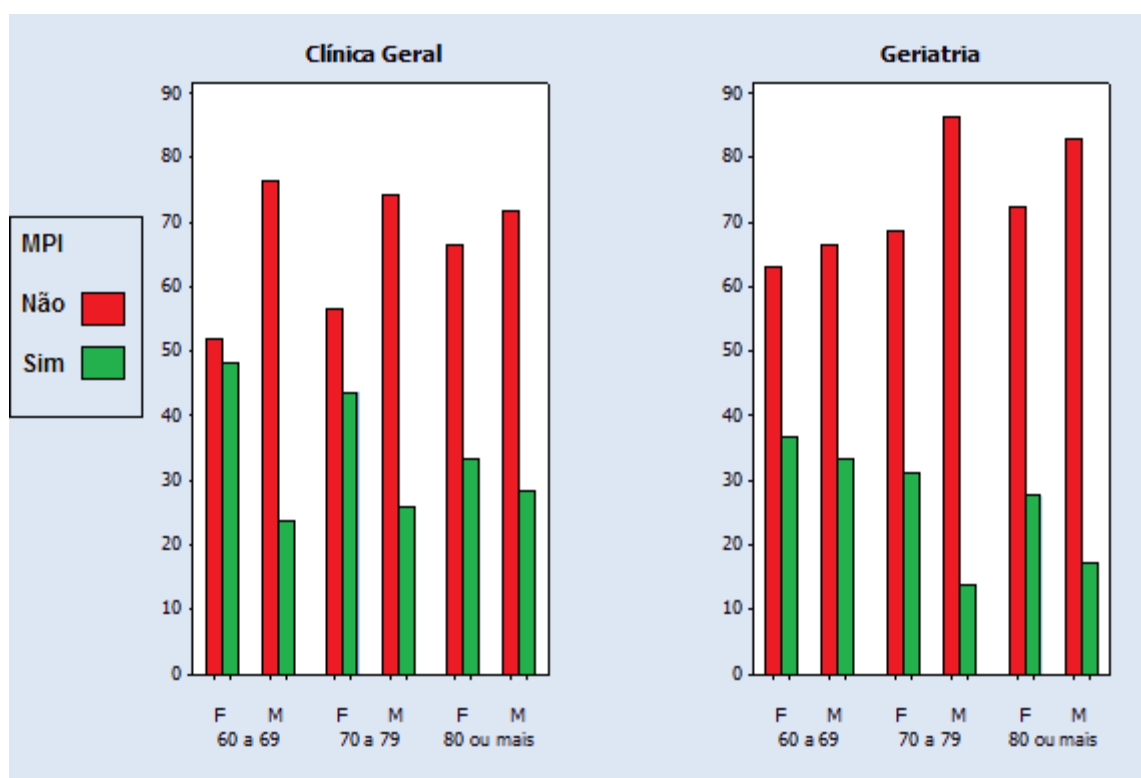
Ambulatório	Faixa etária	Sexo	Prescrição de MPIs N (%)	
<i>Clínica Geral</i>	60-69	F	270 (39,9)	
		M	68 (10,0)	
	70-79	F	179 (26,4)	
		M	56 (8,3)	
	≥80	F	77 (11,4)	
		M	27 (4,0)	
		Total	677 (100,0)	
	<i>Geriatria</i>	60-69	F	31 (9,1)
			M	7 (2,1)
70-79		F	115 (33,6)	
		M	16 (4,7)	
≥80		F	148 (43,3)	
		M	25 (7,3)	
		Total	342 (100,0)	

F: feminino, M: masculino

Na Geriatria apesar da tendência da diminuição da prescrição de MPIs à medida que o paciente envelhece o grupo com maior prevalência de prescrição de MPIs foi o das mulheres com ≥80 anos. Este efeito ocorreu por se tratar do grupo

que constituiu a maior parte da casuística deste ambulatório, como nos mostra a figura 2.

Figura 2 – Gráficos com percentagens de pacientes nas duas categorias de uso de medicamentos potencialmente inapropriados (sim e não) nas combinações das categorias de sexo e faixa etária, por ambulatório



F: feminino, M: masculino

* Indivíduos com valores de número de medicamentos discrepantes

Nas tabelas 10 e 11 são apresentadas as estatísticas descritivas para o número de medicamentos potencialmente inapropriados por paciente, segundo sexo, faixa etária e ambulatório. Observa-se, de uma forma geral, que a média do

número de MPIs por paciente tende a diminuir com a idade e ser menor na Geriatria em comparação à Clínica Geral quando se consideram todas as prescrições. Observa-se também que o número máximo de MPIs prescritos na Geriatria foi 3 e na Clínica Geral, 5.

Tabela 10 - Estatísticas descritivas para o número de medicamentos potencialmente inapropriados por paciente, segundo sexo e faixa etária na **Clínica Geral**

Sexo	Faixa etária	N	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
F	60-69	559	0,66	0,81	0	0	4
	70-79	410	0,59	0,76	0	0	3
	≥80	230	0,44	0,71	0	0	4
	Total	1199	0,59	0,77	0	0	4
M	60-69	287	0,28	0,53	0	0	2
	70-79	218	0,29	0,53	0	0	2
	≥80	96	0,35	0,71	0	0	5
	Total	601	0,30	0,56	0	0	5
Total	60-69	846	0,53	0,75	0	0	4
	70-79	628	0,48	0,70	0	0	3
	≥80	326	0,41	0,71	0	0	5
	Total	1800	0,49	0,73	0	0	5

F: feminino, M: masculino

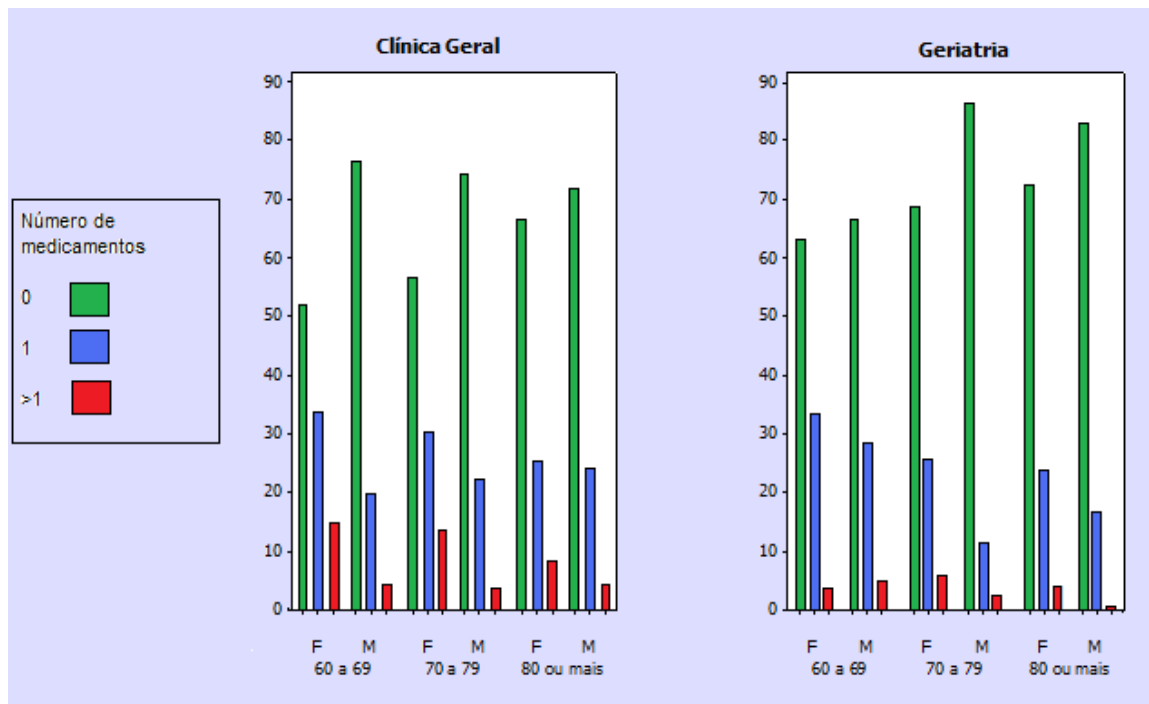
Tabela 11 - Estatísticas descritivas para o número de medicamentos potencialmente inapropriados por paciente, segundo sexo e faixa etária na **Geriatría**

Sexo	Faixa etária	N	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
F	60-69	84	0,42	0,61	0	0	3
	70-79	367	0,38	0,62	0	0	3
	≥80	536	0,32	0,55	0	0	3
	Total	987	0,35	0,58	0	0	3
M	60-69	21	0,43	0,75	0	0	3
	70-79	116	0,17	0,48	0	0	3
	≥80	146	0,18	0,40	0	0	2
	Total	283	0,19	0,47	0	0	3
Total	60-69	105	0,42	0,63	0	0	3
	70-79	483	0,33	0,60	0	0	3
	≥80	682	0,29	0,53	0	0	3
	Total	1270	0,31	0,56	0	0	3

F: feminino, M: masculino

A figura 3 apresenta os gráficos com as porcentagens de pacientes do mesmo sexo, faixa etária e ambulatório segundo o número de MPIs.

Figura 3 – Gráficos com as percentagens de pacientes do mesmo sexo, faixa etária e ambulatório segundo o número de medicamentos potencialmente inapropriados (MPIs)



F: feminino, M: masculino

* Indivíduos com valores de número de medicamentos discrepantes

Para a análise estatística foram consideradas as seguintes categorias de referência: o ambulatório de Geriatria, o sexo masculino, a faixa etária de 60-69 anos e o número de medicamentos prescritos de 1-4. A chance de uso de MPI no sexo feminino foi maior que no masculino ($p < 0,001$; RC = 1,84, IC 95%: [1,52; 2,23]). A chance de uso de MPI na faixa de 70-79 anos foi menor que na faixa de 60-69

anos ($p=0,030$; RC = 0,59, IC 95%: [0,36;0,95]), assim como a chance de uso na faixa de ≥ 80 foi menor que na faixa de 60-69 anos ($p=0,024$; RC = 0,58, IC 95%: [0,37;0,93]), sendo que estas conclusões não dependeram do ambulatório ($p=0,164$). O efeito de ambulatório dependeu do número de medicamentos ($p=0,009$). Quando o número de medicamentos fosse < 9 a chance de uso de MPI na Clínica Geral era maior que na Geriatria ($p=0,041$; RC = 1,99, IC 95%: [1,03; 3,84]); já quando o número de medicamentos era ≥ 9 não houve diferença entre as chances de uso de MPI nos dois ambulatórios ($p=0,382$). A chance de uso de MPI quando o número de medicamentos era 5 ou 6 foi a mesma quando o número de medicamentos era de 1-4 ($p=0,065$), independentemente do ambulatório ($p=0,664$). Quando o número de medicamentos era 7 ou 8, a chance de uso de MPI era maior do que quando são prescritos 1-4 medicamentos ($p<0,001$; RC = 1,3, IC 95%:[2,1;6,1]), nos dois ambulatórios ($p=0,098$). Quando são usados ≥ 9 medicamentos, a chance de uso de MPI dependeu do ambulatório ($p=0,044$). Na Geriatria, a chance de uso de um MPI na categoria ≥ 9 medicamentos foi 8,2 vezes a RC na categoria 1-4 medicamentos (IC 95%: [5,0;13,5]) ; na Clínica Geral a razão de chances foi 4,6 (IC 95%: [3,3;6,2]).

Tipos de medicamentos potencialmente inapropriados

A partir da planilha dos medicamentos foram obtidas as frequências e porcentagens de prescrições dos MPIs, por sexo, faixa etária e ambulatório. Os

resultados obtidos estão apresentados nas tabelas 12 e 13. Dos 29 princípios ativos da lista original foram prescritos 21 MPIs aos pacientes de ambos os ambulatórios, todos em apresentações para administração por via oral. Os MPIs cetorolaco, difenidramina, nitrazepam, indometacina, anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina não foram encontrados em nenhuma prescrição. Na Clínica Geral foram prescritos 887 MPIs em 677 prescrições (média de 1,31 MPI/prescrição) e na Geriatria, 399 MPIs em 342 prescrições (média de 1,17 MPI/prescrição).

A distribuição dos MPIs nas prescrições de ambos os ambulatórios foi variada; em alguns grupos não houve a prescrição de determinados MPIs, e estes casos foram sinalizados com um traço. Com exceção da clonidina, todos os MPIs encontrados são considerados de alta gravidade pelos critérios de Beers versão 2003.

Os MPIs mais frequentes na Clínica Geral de acordo com ordem decrescente foram a amitriptilina, o carisoprodol e a fluoxetina e na Geriatria foram o carisoprodol, a fluoxetina e a amitriptilina. Não houve nenhuma prescrição de clorferinamina e dipiridamol na Clínica Geral. Na Geriatria não houve prescrições de prometazina, diazepam, ciclobenzaprina, doxazosina e piroxicam.

Na Clínica Geral a amitriptilina, o carisoprodol e a fluoxetina foram os MPIs mais prevalentes entre as mulheres e os demais MPIs foram mais prevalentes entre os homens. Além dos três MPIs citados acima, a hidroxizina também foi mais prevalente entre as mulheres na Geriatria; os demais MPIs, entre os homens.

À medida que o paciente envelhece na Clínica Geral há um aumento progressivo nas prescrições de carisoprodol, amiodarona, bisacodil e óleo mineral; na Geriatria ocorre aumento progressivo de carisoprodol, amiodarona e bisacodil. Os demais MPis de ambos os ambulatórios decrescem em suas prevalências ou não apresentam uma tendência clara de aumento ou queda nas prescrições.

Tabela 12 - Prevalência de medicamentos potencialmente inapropriados (MPis) de acordo com o sexo e ambulatório

MPis	Sexo			
	F N (%)		M N (%)	
	CG	G	CG	G
Carisoprodol*	193 (27,2)	204 (59,3)	34 (19,1)	23 (41,8)
amitriptilina	192 (27,1)	23 (6,7)	42 (23,6)	1 (1,8)
fluoxetina	140 (19,7)	38 (11,0)	16 (9,0)	1 (1,8)
clonidina	46 (6,5)	16 (4,7)	16 (9,0)	5 (9,1)
naproxeno	32 (4,5)	1 (0,3)	9 (5,0)	---
metildopa	30 (4,2)	3 (0,9)	10 (5,6)	---
óleo mineral	17 (2,4)	7 (2,0)	6 (3,4)	3 (5,5)
amiodarona	16 (2,3)	11 (3,2)	14 (7,9)	4 (7,3)
hidroxizina	11 (1,6)	9 (2,6)	9 (5,0)	1 (1,8)
clonazepam	8 (1,1)	9 (2,6)	---	4 (7,3)
prometazina	7 (1,0)	---	2 (1,1)	---
bisacodil	5 (0,7)	11 (3,2)	6 (3,4)	5 (9,1)
diazepam	4 (0,6)	---	5 (2,8)	---
ciclobenzaprina	3 (0,4)	---	1 (0,6)	---
nitrofurantoína	2 (0,3)	2 (0,6)	3 (1,7)	3 (5,5)
primidona	2 (0,3)	4 (1,1)	---	3 (5,5)
oxibutinina	1 (0,1)	5 (1,5)	---	1 (1,8)
clorfenamina	---	1 (0,3)	---	---
doxazosina	---	---	4 (2,2)	---
piroxicam	---	---	1 (0,6)	---
dipiridamol	---	---	---	1 (1,8)
Total	709 (100,0)	344 (100,0)	178 (100,0)	55 (100,0)

CG: Clínica Geral; G: Geriatria ; F: feminino, M: masculino

* O Relaxante muscular HC é produzido pela Unidade de Farmacotécnica da Divisão de Farmácia do IC HCFMUSP. Contém carisoprodol 100 mg (fármaco potencialmente inapropriado), dipirona 200 mg e paracetamol 200 mg.

Tabela 13 - Prevalência de medicamentos potencialmente inapropriados (MPIs) de acordo com a faixa etária e o ambulatório

MPIs	Faixa etária					
	60-69		70-79		≥80	
	N (%)		N (%)		N (%)	
	CG	G	CG	G	CG	G
Carisoprodol *	106 (23,7)	17 (38,6)	76 (25,0)	93 (58,5)	45 (33,3)	117 (59,7)
amitriptilina	123 (27,5)	3 (6,8)	87 (28,6)	13 (8,2)	24 (17,8)	8 (4,1)
fluoxetina	89 (19,9)	12 (27,3)	55 (18,1)	13 (8,2)	12 (9,0)	14 (7,14)
clonidina	36 (8,0)	5 (11,4)	21 (6,9)	10 (6,3)	5 (3,7)	6 (3,1)
naproxeno	28 (6,3)	---	11 (3,6)	1 (0,6)	2 (1,5)	---
metildopa	22 (4,9)	1 (2,3)	12 (3,9)	2 (1,3)	6 (4,4)	---
óleo mineral	10 (2,2)	1 (2,3)	7 (2,3)	2 (1,3)	6 (4,4)	7 (3,6)
amiodarona	6 (1,3)	1 (2,3)	11 (3,6)	4 (2,5)	13 (9,6)	10 (5,1)
hidroxizina	5 (1,1)	1 (2,3)	11 (3,6)	2 (1,3)	4 (2,9)	7(3,6)
clonazepam	2 (0,4)	2 (4,5)	5 (1,6)	8 (5,0)	1 (0,7)	3 (1,5)
prometazina	3 (0,7)	---	1 (0,3)	---	5 (3,7)	---
bisacodil	2 (0,4)	---	3 (1,0)	5 (3,1)	6 (4,4)	11 (5,6)
diazepam	6 (1,3)	---	2 (0,7)	---	1 (0,7)	---
ciclobenzaprina	3 (0,7)	---	---	---	1 (0,7)	---
nitrofurantoína	3 (0,7)	---	---	---	2 (1,5)	5 (2,6)
primidona	1 (0,2)	1 (2,3)	1 (0,3)	3 (1,9)	---	3 (1,5)
oxibutinina	1 (0,2)	---	---	2 (1,3)	---	4 (2,0)
clorfenamina	---	---	---	---	---	1 (0,5)
doxazosina	1 (0,2)	---	1 (0,3)	---	2 (1,5)	---
piroxicam	1 (0,2)	---	---	---	---	---
dipiridamol	---	---	---	1 (0,6)	---	---
Total	448 (100,0)	44 (100,0)	304 (100,0)	159 (100,0)	135 (100,0)	196 (100,0)

CG: Clínica Geral; G: Geriatria ; F: feminino, M: masculino

* O Relaxante muscular HC é produzido pela Unidade de Farmacotécnica da Divisão de Farmácia do IC HCFMUSP. Contém carisoprodol 100 mg (fármaco potencialmente inapropriado), dipirona 200 mg e paracetamol 200 mg.

5 DISCUSSÃO

Medicamentos potencialmente inapropriados

As prevalências de MPis encontradas neste estudo (37,6% na Clínica Geral e 26,9% na Geriatria) estão dentro da faixa encontrada em estudos de outros países onde os pesquisadores utilizaram a versão 2003 dos critérios de Beers para avaliação das prescrições (13,0 a 40,7%)^{21,53,61,63,87,90,91,100,103,117-119}. De modo geral, as pesquisas mostram uma alta prevalência de prescrição de MPis para pacientes idosos ambulatoriais. A maior parte dos estudos utilizou como instrumento de avaliação os critérios de Beers (em suas diferentes versões), sendo que alguns pesquisadores optaram por utilizar instrumentos distintos simultaneamente, tais como os critérios de Zhan, ACOVE, HEDIS e o MAI. Dois exemplos destes estudos são o de Buck et al.¹⁰³, que estudaram o banco de dados de dois hospitais estadunidenses e encontraram uma prevalência de MPis em idosos ambulatoriais em torno de 23% em ambos os hospitais, e o de Gallagher et al.²¹, na Irlanda, que verificaram a prevalência de 32% de MPis em revisão prospectiva de prescrições de pacientes idosos admitidos em serviço de emergência.

No Brasil, a pesquisa de prevalência de MPis é ainda um campo pouco explorado. Carvalho³¹ encontrou prevalência em torno de 15,4%, em amostra de população do ano de 2000 utilizando os critérios de Beers versão 2003. Mosegui et

al.³⁹ observaram que 17% dos medicamentos eram inadequados para as indicações para as quais foram prescritos; valor próximo ao encontrado por Coelho Filho et al. (20%). Estes autores não informaram a versão dos critérios de Beers adotada em seus estudos. Gorzoni et al.⁴³, utilizando a versão 2003 dos critérios de Beers, constataram que 41,0% dos idosos analisados faziam uso de um ou dois MPis. Almeida et al.¹²⁰ encontraram a prevalência de 18,5% de MPis em idosos assistidos em serviço de saúde mental em São Paulo utilizando os critérios de Stuck modificados. Passarelli⁹² aplicou os critérios de Beers versão 2003 em prescrições de população idosa hospitalizada e verificou prevalência de 67,2%.

A tabela 14 relaciona estes e outros estudos que utilizaram os critérios de Beers 2003 na avaliação das prescrições, em sua maioria, em pacientes idosos ambulatoriais.

Tabela 14- Estudos selecionados que verificaram a prevalência da prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados utilizando-se os critérios de Beers versão 2003

Estudo	Ano de publicação	País	Prevalência de MPis
Mosegui et al. ³⁹	1999	Brasil	17% ^a
Almeida et al. ¹²⁰	1999	Brasil	18,5% ^b
Van der Hooft et al. ¹¹⁹	2004	Holanda	± 19%
Coelho Filho et al. ³⁶	2004	Brasil	± 20% ^a
Viswanathan et al. ⁸⁷	2005	EUA	13,4%
Passarelli et al. ⁹²	2007	Brasil	67,2% ^c

Continua

Continuação

Estudo	Ano de publicação	País	Prevalência de MPIs
Fialová et al. ⁹⁰	2005	Diversos países europeus	Média de 19,8% ^d , com variação entre os países
Martins et al. ⁹¹	2006	Portugal	38,5%
Maio et al. ⁶¹	2006	EUA	Geriatras: 26% Médicos de família: 22%
Gorzoni et al. ⁴³	2006	Brasil	41%
Carvalho ³¹	2007	Brasil	15,6%
De Wilde et al. ¹¹⁸	2007	Reino Unido	1994: 32,9% 2003: 32,2%
Nixdorff et al. ¹¹⁷	2008	EUA	29%
Fick et al. ⁵³	2008	EUA	40,7%
Gallagher et al. ²¹	2008	Irlanda	32%
Carey et al. ⁶³	2008	Reino Unido	1996: 32,2% 2005: 28,3%
Buck et al. ¹⁰³	2009	EUA	±23,1%

a – Não foi informada a versão dos critérios de Beers utilizada.

b – Utilizou-se critérios de Stuck modificados para avaliação de MPIs.

c – Em população idosa hospitalizada.

d – Em pacientes atendidos por *home care*.

Assim como neste estudo, os instrumentos escolhidos pelos pesquisadores foram adaptados de acordo com a disponibilidade da coleta de dados e a relação de medicamentos disponíveis nas instituições ou aprovados em cada país. As prevalências nas diferentes populações podem variar de acordo com a época e local da coleta de dados e outros aspectos, tais como os critérios utilizados. Além disso, o desenho do estudo e o período da coleta também podem contribuir para as diferenças⁹⁶. Estes aspectos foram destacados em estudo realizado por Fialová et al.⁹⁰ na investigação da prevalência de MPIs em diferentes países europeus, onde constatou-se diferenças significativas na prevalência e perfis de prescrições de

MPIs. Os autores colocam que isto pode ter acontecido devido às diferentes legislações, práticas clínicas ou realidades socioeconômicas⁹⁰. Outro exemplo é o estudo de Fick et al.⁵³ no qual os pesquisadores encontraram a prevalência de prescrição de MPIs de 40,7%, uma média notadamente superior em relação às demais. Neste caso, os pesquisadores incluíram os medicamentos que são considerados MPIs apenas quando as doses ultrapassam os valores propostos nos critérios de Beers 2003, como a digoxina; portanto, é provável que a contabilização destes medicamentos tenha contribuído para a alta prevalência verificada⁵³.

A maior parte dos estudos que investigaram as diferenças de prevalências de prescrição de MPIs entre serviços diferentes não apresentou diferença estatística^{84,99}, como, por exemplo, o de Maio et al.⁶¹. Ao estudar 100 prontuários de pacientes idosos, Maio e colaboradores observaram prevalência de MPIs de 26% em prescrições de pacientes atendidos por um serviço de geriatria e de 22% naqueles atendidos por médicos de família, porém não foi observada diferença entre as chances de uso de MPIs nos dois ambulatórios⁶¹. Pugh et al.⁶², contudo, sugeriram que o cuidado geriátrico possui um efeito protetor sobre a qualidade da terapia medicamentosa recebida por pacientes idosos, e nestes casos foram observadas diferenças estatísticas na prevalência de MPIs entre especialistas (geriatras) e não-especialistas no cuidado destes pacientes. A mesma tendência foi observada em estudo retrospectivo do banco de dados estadunidense *Veterans Health Administration*, no qual o cuidado geriátrico foi fortemente associado com a baixa utilização de MPIs entre homens e mulheres em comparação a pacientes atendidos em outros serviços⁹⁴. As razões pelas quais os geriatras apresentaram um

efeito “protetor” não ficaram evidentes. Contudo, acredita-se que estejam relacionadas ao treinamento destes profissionais. No nosso estudo, quando se analisa o efeito do ambulatório e do número de medicamentos na razão de chances (RC) de se ter um MPI prescrito, em uma primeira leitura os resultados parecem ser contraditórios, porém, são complementares. O que ocorre é que se o número de medicamentos é <9 , a chance de uso de MPI na Clínica Geral é maior que na Geriatria. Mas, se o número de medicamentos é ≥ 9 , não há diferença entre as chances de uso de MPI nos dois ambulatórios. Quando comparamos categorias de medicamentos *dentro de um mesmo ambulatório*, verifica-se que na Geriatria a RC de prescrição de um MPI que era baixa até a categoria de 7-8 medicamentos prescritos aumenta consideravelmente na categoria ≥ 9 . Como na Clínica Geral a RC foi superior nas 3 primeiras categorias, a RC na categoria ≥ 9 medicamentos não apresentou um aumento tão expressivo em comparação à Geriatria, ou seja, *o efeito do ambulatório é menor na categoria ≥ 9 medicamentos* (nestas análises foram mantidas as constantes de faixa etária e sexo). Deste modo, merecem especial atenção as proporções de prescrições com ≥ 9 medicamentos em ambos os ambulatórios (31,3% na Clínica Geral e 37,6% na Geriatria), apresentadas na tabela 7.

A maior parte dos estudos demonstra associação entre a polifarmácia e a prescrição de MPIs^{83,84,87,96,103}. Egger et al.¹⁰⁰ avaliaram e compararam a prevalência de MPIs em prescrições de pacientes idosos admitidos em enfermarias geriátrica e de clínica geral. Eles observaram que a chance de uso de MPIs foi a mesma nos dois serviços quando se considerava a média de medicamentos

prescritos¹⁰⁰. Já no estudo de Maio et al.⁶¹ não foi verificada relação significativa da polifarmácia com a prescrição de MPIs. Possivelmente, isto ocorreu porque a pequena amostra estudada foi insuficiente para a aplicação do modelo de regressão logística.

Assim como em outros estudos, a prevalência de MPIs é maior entre as mulheres^{20,48,84,86,94,96,97,103}. Pitkala, Gallagher e Azoulay, porém, não encontraram diferença estatística entre os sexos e a prescrição de MPIs^{20,21,121}. O único estudo brasileiro que investigou esta relação em idosos ambulatoriais, também encontrou associação entre o sexo feminino e a prescrição de MPIs³⁶. Não sabemos por que as mulheres são mais expostas à prescrição de MPIs, porém, observamos que neste estudo elas apresentaram uma média maior de medicamentos prescritos em relação aos homens em ambos os ambulatórios (Clínica Geral: 7,6 e 6,0; Geriatria: 7,8 e 6,5), o que pode ter influenciado esta associação. São necessárias pesquisas para elucidar a dinâmica das diferenças de sexo nas interações entre o provedor e o paciente e as experiências nos sistemas de saúde que expõem a mulher a receber mais medicamentos⁹⁴. Por exemplo, se as mulheres tendem a reportar dor e sintomas depressivos mais do que os homens existe maior probabilidade delas serem diagnosticadas e tratadas nestas condições. Por outro lado, os homens podem estar menos expostos a estes medicamentos por não terem relatado os sintomas⁹⁴. É provável que as mulheres demonstrem maior preocupação com a saúde do que os homens, o que implicaria em uma média maior de itens prescritos.

Neste estudo verificou-se que a chance de prescrição de MPIs diminui à medida que o paciente envelhece, independente do ambulatório. Não há consenso na literatura quanto à diminuição ou aumento da prescrição de MPIs à medida que o paciente envelhece. Quatro estudos identificaram que os pacientes muito idosos estão mais predispostos a receberem prescrições com MPIs^{21,83,94,97}, contudo, a maior parte observou que houve uma tendência a diminuição dos MPIs à medida que o paciente envelhece, assim como o verificado em nosso estudo^{84,86,90,96,103}. Em estudo nacional, Passarelli⁹² verificou que o uso de MPIs foi significativamente menor nos idosos com ≥ 80 anos em relação aos demais.

Perfis de prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados

As tabelas 12 e 13 apresentam as prevalências de prescrições de MPIs, por sexo e faixa etária. Em ambos os ambulatórios três MPIs se destacam: o carisoprodol, a amitriptilina e a fluoxetina.

A principal indicação terapêutica do carisoprodol é como relaxante muscular. As reações adversas incluem a letargia, agitação, *delirium*, psicose e toxicidade hepática¹²². A apresentação do carisoprodol disponibilizada na instituição apresenta outras desvantagens para os pacientes idosos: não existe estudo clínico que comprove a eficácia do uso desta associação em idosos na literatura consultada; quando este medicamento é prescrito, o paciente receberá três tipos diferentes de fármacos, o que aumenta a polifarmácia e oferece riscos aos

pacientes alérgicos a qualquer um dos componentes; e as reações adversas dos fármacos podem ser mutuamente exacerbadas, como a hipotensão e a insuficiência hepática¹²². Além disso, nas prescrições onde o Relaxante muscular HC e analgésicos foram prescritos pode estar ocorrendo a sobreposição de medicamentos com a mesma finalidade terapêutica.

O carisoprodol não possui a venda controlada no Brasil, assim como também não possui a venda controlada pela legislação federal estadunidense (*Controlled Substances Act*)¹²³. Porém, nos EUA, o meprobamato (seu metabólito ativo) é classificado como substância de controle especial na classe IV (a mesma classe na qual estão inclusos os benzodiazepínicos, o zolpidem e alguns barbitúricos)¹²³. Alguns estados tais como a Flórida, contudo, também consideram o carisoprodol uma substância de controle especial nesta mesma classe¹²⁴. Em 2007, sua venda foi suspensa na Noruega¹²⁵, e neste mesmo ano a Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency – EMEA*) divulgou um comunicado no qual recomendou a suspensão das autorizações de venda nos países membros de todos os produtos que contivessem carisoprodol, alegando que os riscos destes medicamentos eram maiores do que os seus benefícios¹²⁶.

Uma hipótese para a alta prevalência encontrada neste estudo, é que o prescritor ao querer evitar os possíveis efeitos prejudiciais dos benzodiazepínicos e dos anti-inflamatórios opte pelo Relaxante muscular HC. Em classes terapêuticas onde existem poucas opções, tais como os relaxantes musculares ou antiespasmódicos gastrintestinais, é muito mais difícil para os prescritores mudar a

terapia⁸². Como todos os relaxantes musculares podem causar sedação, idosos para os quais foi prescrita esta classe devem ser cuidadosamente monitorados para a prevenção de eventos adversos se o medicamento não puder ser alterado⁸². Gray e Gardner citam um exemplo no qual uma instituição tem lidado com esta questão, onde foram realizadas apresentações educativas aos médicos que incluíam sugestões para medicamentos mais seguros, assim como intervenções não-farmacológicas para o tratamento das dores musculares¹²⁷.

Os antidepressivos tricíclicos afetam vários neurotransmissores e causam uma ampla variedade de ações farmacológicas, incluindo algumas reações adversas. As reações mais comuns podem resultar do bloqueio de receptores colinérgicos, tais como a boca seca, constipação, visão embaçada, retenção urinária, taquicardia, e, em altas doses, *delirium*¹²⁸. Por outro lado, o bloqueio de receptores α -1 pode levar a hipotensão ortostática¹²⁹. Apesar da imipramina e da clomipramina também serem antidepressivos tricíclicos (e assim, como a amitriptilina, aminas terciárias) e apresentarem características farmacocinéticas e dinâmicas próximas daquelas presentes na amitriptilina, estas não foram citadas nos critérios de Beers^{58,128}. Tanto a metabolização da amitriptilina quanto da imipramina resulta em metabólitos ativos, no caso, a nortriptilina e desipramina (aminas secundárias), respectivamente, o que pode exacerbar as reações adversas¹²⁸. Além disso, os antidepressivos tricíclicos apresentam uma extensa lista de interações medicamentosas¹²⁸.

A imipramina e clomipramina são comercializadas nos EUA e padronizadas no HCFMUSP. À época da elaboração da relação de MPIs a serem aplicados na planilha deste estudo, estes medicamentos não foram considerados, o que poderia ter sido realizado. Por outro lado, a prescrição de ambos foi pequena nos dois ambulatórios e, portanto, estas inclusões não influenciariam de modo significativo na prevalência total de MPIs.

A fluoxetina pertence à classe de antidepressivos de inibidores seletivos da recaptção de serotonina. As reações adversas mais comuns são sintomas gastrintestinais (náuseas, vômito e diarreia), anorexia, perda de peso, reações dermatológicas, disfunção sexual em homens e mulheres, dores de cabeça, insônia ou sonolência e fadiga^{128,129}. Possui alta ligação às proteínas plasmáticas (em torno de 94%) e também apresenta uma relação extensa de interações medicamentosas, como, por exemplo, com anticoagulantes, resultando no aumento do risco de sangramento¹²⁸. A longa meia-vida da fluoxetina (2-5 dias em indivíduos jovens) e de seu metabólito ativo, a norfluoxetina (7-9 dias), assegura que mesmo após a descontinuação do medicamento os compostos ativos permaneçam semanas no organismo¹²⁸. Em pacientes hepatopatas a meia-vida de eliminação pode ser ainda maior (até 12 dias)¹²⁸. A fluoxetina é citada como MPI quando “utilizada diariamente”⁵⁸, o que torna esta descrição confusa. Este medicamento não costuma ser empregado em situações agudas, já que sua ação terapêutica tem início após semanas de utilização.

Outros MPIs também apresentaram prevalências relevantes:

- A clonidina é um agonista α -adrenérgico utilizado para o manejo de hipertensão leve a moderada. MPI considerado de baixa gravidade, com potencial para causar hipotensão ortostática, xerostomia e efeitos relacionados ao sistema nervoso central, tais como nervosismo, agitação, depressão, cefaleia e insônia^{58,128}.
- O uso prolongado de bisacodil pode estimular a desregulação intestinal e causar desequilíbrio eletrolítico^{58,131}.
- Os anti-inflamatórios não-esteroidais têm o potencial de produzir sangramento gastrointestinal, falência renal, aumento de pressão arterial e problemas cardíacos^{58,132}. Os AINEs naproxeno, oxaprozina e piroxicam constam nos critérios de Beers como MPIs em caso de “utilização em longos períodos em doses plenas”, porém, o estudo não esclarece o que seria a “utilização por um longo período”^{58,132}.
- A amiodarona apresenta uma eliminação extremamente longa (15-100 dias) e largo volume de distribuição e, portanto, o início da ação da forma oral é lento (dias a semanas) e os efeitos persistem por um longo período (meses) após a descontinuação. Inibe a maior parte das enzimas do citocromo P450 resultando em muitas interações medicamentosas¹²⁸. Pode causar visão embaçada, neuropatia óptica, agravamento de arritmias ventriculares, *torsade de pointes*, bradicardia ou bloqueio atrioventricular, fibrose pulmonar, hepatite, hipo ou hipertireoidismo, fotossensibilidade, descoloração da pele para tom azul-acizentado em áreas expostas, miopatia, hipotensão e flebite (no caso de administração intravenosa)¹²⁸.
- O consumo de benzodiazepínicos pode ser atribuído a sua indicação de controlar sintomas tais como agitação, ansiedade e insônia, comuns em idosos. Os

critérios de Beers recomendam que se evitem os benzodiazepínicos de longa duração devido à sedação excessiva, aumento do risco de quedas e fraturas e acúmulo de metabólitos ativos (como no caso do diazepam)¹²⁸. Aproximadamente 40% dos pacientes tratados por no mínimo 6 meses com benzodiazepínicos de longa duração irão experimentar alguns sintomas da abstinência, tais como insônia ou ansiedade, decorrentes da descontinuação abrupta¹³³. Em tempo: em 2008 o clonazepam (Rivotril®) foi o segundo medicamento mais vendido no Brasil¹³⁴.

Nos estudos que utilizaram os critérios de Beers versão 2003, os benzodiazepínicos de longa ação, propoxifeno, amitriptilina e os anti-histamínicos foram os MPIs mais prescritos^{21,87,103,118,119}. Estrógenos, relaxantes musculares, ticlopidina, clordiazepóxido e anti-inflamatórios também foram citados^{21,118,119}. No Brasil, Carvalho³¹ observou que anti-inflamatórios, metildopa, digoxina, benzodiazepínicos de meia-vida longa foram os MPIs mais utilizados por idosos paulistanos. Gorzoni et al.⁴³ observaram que os benzodiazepínicos, a metildopa e derivados do ergot foram os medicamentos mais encontrados em análise de prontuários. Passarelli⁹² verificou que os MPIs mais comumente encontrados entre idosos admitidos em enfermaria foram o diazepam, amiodarona, nifedipino, metildopa e cimetidina.

A tabela 15 apresenta a relação de MPIs mais prevalentes em alguns estudos.

Tabela 15 – Relação de medicamentos potencialmente inapropriados (MPIs) em alguns estudos

Estudo	Publicação	País	Critério utilizado	MPIs mais prescritos*
Piecoro et al. ⁹⁶	2000	EUA	Beers 1997	3, 22, 14, 1
Pitkala et al. ¹²¹	2002	Finlândia	Beers 1997	12, 7, 3, 10
Lechevallier-Michel et al. ⁹⁷	2004	França	Beers 1997	25, 7, 4
Goulding et al. ⁸⁴	2004	EUA	Beers 1997	22, 6, 7, 3
Howard et al. ⁸⁸	2004	Canadá	Beers 1997	7, 5
Van der Hooft et al. ¹¹⁹	2005	Holanda	Beers 2003	20, 7, 3, 6
Azoulay et al. ²⁰	2005	Irã	Beers 1997	1, 6, 23
Passarelli et al. ⁹²	2005	Brasil	Beers 2003	7, 2, 19, 18
Kaufman et al. ¹¹²	2005	EUA	Beers 1997 Zhan	3, 23, 22
Viswanathan et al. ⁸⁷	2005	EUA	Beers 1997 Beers 2003 Zhan	22, 13, 2, 20
Fialová et al. ⁹⁰	2005	Diversos países europeus	Beers 1997 Beers 2003 McLeod	21, 7, 2, 3, 24, com variação entre os países
Maio et al. ⁶¹	2006	EUA	Beers 2003	16, 15, 7, 1
Egger et al. ¹⁰⁰	2006	Suíça	Beers 2003	2, 7, 5
Martins et al. ⁹¹	2006	Portugal	Beers 2003	7, 24, 2, 7
Budnitz et al. ¹³⁵	2007	EUA	Beers 2003	6 e 4, 20, 22
Carvalho ³¹	2007	Brasil	Beers 2003	1, 18, 11, 7
De Wilde et al. ¹¹⁸	2007	Reino Unido	Beers 2003	22, 7, 3

Continua

Continuação

Estudo	Publicação	País	Critério utilizado	MPIs mais prescritos*
Nixdorff et al. ¹¹⁷	2008	EUA	Beers 2003	22, 6, 9, 1
Fick et al. ⁵³	2008	EUA	Beers 2003	15, 22, 7, 11
Gallagher et al. ²¹	2008	Irlanda	Beers 2003	7
Buck et al. ¹⁰³	2009	EUA	Beers 2003 Zhan	16, 3, 22, 6

*Relação de MPIs:

1. AINEs	11. digoxina > 125mg/d	21. pentoxifilina
2. amiodarona	12. dipiridamol	22. propoxifeno
3. amitriptilina	13. doxazosina	23. relaxantes musculares
4. anticolinérgicos	14. doxepina	24. ticlopidina
5. antiespasmódicos	15. estrógeno oral	25. vasodilatadores cerebrais (Gingko biloba e ciclandelato)
6. antihistamínico	16. fluoxetina	
7. benzodiazepínicos	17. meprobamato	
8. cimetidina	18. metildopa	
9. clonidina	19. nifedipino	
10. derivados do ergot	20. nitrofurantoína	

AINEs: anti-inflamatórios não-esteroidais.

Neste estudo, a amitriptilina, o carisoprodol e a fluoxetina foram os MPIs mais prevalentes entre as mulheres e os demais MPIs foram mais prevalentes entre os homens. Apenas dois estudos verificaram as diferenças de prescrições de MPIs entre os sexos. No primeiro, Carey et al.⁶³ observaram que a prescrição de MPIs sedativos e ansiolíticos foi maior entre as mulheres em relação aos homens. Já no estudo de Bierman et al.⁹⁴, os MPIs considerados analgésicos, psicotrópicos e anticolinérgicos foram mais prescritos para as mulheres; e, no caso dos homens, os MPIs mais prescritos foram a indometacina, o dipiridamol e a ciproptadina.

Alguns medicamentos dos critérios de Beers não são padronizados no HCFMUSP, tais como a clorpropamida, guanetidina, reserpina e cimetidina¹⁰⁸.

Outros, inclusive, não são registrados na ANVISA, tais como o oxazepam, quazepam, halazepam, doxepina e ciclandelato, não sendo, portanto, comercializados no Brasil¹³⁶. Apesar de os medicamentos anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina constarem nos critérios de Beers e serem padronizados na instituição, a prescrição destes são restritas a médicos autorizados da Clínica de Endocrinologia e Metabologia, conforme o protocolo de recomendação de tratamento da obesidade aprovado¹⁰⁸. Nenhum destes medicamentos foi prescrito aos pacientes das subespecialidades selecionadas. O ambulatório de Geriatria possui um protocolo de recomendação de utilização de medicamentos (tratamento da depressão em idosos) e o da Clínica Geral, até o momento, não possui nenhum protocolo especificamente voltado para idosos aprovado na instituição. Ambos os serviços não possuem atividades interdisciplinares que pudessem interferir nas prescrições, como por exemplo, revisões realizadas por farmacêuticos, cujas intervenções mostraram-se eficazes na otimização da terapia medicamentosa em pacientes idosos de outros países¹³⁷.

Prevalência de sexo e idade nos ambulatórios

A prevalência de pacientes do sexo feminino na amostra foi superior à prevalência dos pacientes masculinos nos dois ambulatórios em todas as faixas etárias, em acordo com a tendência de composição da população no município de São Paulo. Na Clínica Geral, a presença de pacientes do sexo masculino decresce na

composição das faixas etárias à medida que a idade avança, fenômeno oposto ao verificado na Geriatria. Em ambos os ambulatórios, as mulheres foram mais velhas do que os homens. Até a faixa etária de 20 a 24 anos ocorre a prevalência do sexo masculino na população paulistana¹³⁸. Porém, como a mortalidade masculina é mais alta que a feminina, praticamente em qualquer idade, a percentagem de mulheres aumenta com a idade, e a larga vantagem de homens desaparece⁵. De acordo com a projeção da população residente para o ano de 2009, São Paulo possuía em torno de 1.267.929 idosos, dos quais 59,4% são mulheres¹³⁸.

Hipóteses foram propostas para explicar a diferença populacional entre os sexos na terceira idade. Algumas sugerem que o homem tem as mais altas taxas de mortalidade relacionadas à violência, acidentes de trânsito e doenças crônicas; já as mulheres têm as mais altas taxas de morbidade em quase todas as doenças crônicas não-fatais. Além disso, elas apresentam uma postura diferente em relação às doenças e ao conceito de saúde, sendo mais inclinadas a prestar atenção aos sinais e sintomas e procurar assistência mais frequentemente em comparação aos homens^{34,94}.

Foi observada diferença de 9 anos de idade entre os pacientes idosos da Clínica Geral (71,3 anos) e Geriatria (80,1 anos). Dentre os idosos da Clínica Geral, a maior parte da amostra foi composta por pacientes com 60-69 anos (47%) e, na Geriatria, a maior parte foi composta por pacientes com ≥ 80 (53,7%). A explicação para este resultado está relacionada aos critérios de encaminhamento de pacientes idosos a estes ambulatórios. Para ser encaminhado à Geriatria, o idoso deve apresentar pelo

menos 3 comorbidades e idade avançada; na ausência destas condições, ele provavelmente será encaminhado à Clínica Geral.

Poucos estudos se propuseram a verificar a idade média de pacientes idosos atendidos por serviços diferentes. Maio et al.⁶¹ encontraram uma diferença de apenas 4 anos em relação à média de idade entre os pacientes idosos ambulatoriais atendidos por geriatras (77 anos) e aqueles atendidos por médicos de família (73 anos), nos EUA. Em pacientes idosos internados na Suíça foi observada uma diferença de idade de 8 anos, sendo que os internados na Geriatria possuíam 84 anos e na Clínica Geral, 76 anos¹⁰⁰. Diferentemente do Brasil, nestes países um cidadão é considerado idoso quando possui ≥ 65 anos.

Polifarmácia e média de medicamentos prescritos

Quanto à média de medicamentos prescritos, verificou-se que a prevalência da polifarmácia foi de 100% em todas as faixas etárias em ambos os ambulatórios. A prevalência de polifarmácia em pacientes idosos varia na literatura devido às diferentes definições do termo e diferentes tamanhos de amostras, ocorrendo entre 5 a 78%⁴⁸. Os dados da prevalência de polifarmácia (uso de ≥ 5 medicamentos) também diferem entre os estudos brasileiros¹³⁹:

- A prevalência mais baixa foi encontrada entre idosos atendidos na Santa Casa de São Paulo, correspondendo a 10,9%¹²⁰.

- Na área metropolitana de Belo Horizonte 14,3% dos idosos foram expostos a polifarmácia⁴⁴.
- Em Porto Alegre, 27% dos idosos assistidos por um serviço de saúde comunitário faziam uso de ≥ 5 medicamentos³⁴.
- 38% das idosas em estudo no Rio de Janeiro faziam uso de polifarmácia³⁹.

O critério adotado para a definição de polifarmácia neste estudo tem sido amplamente utilizado por pesquisadores do tema, porém, este valor de corte para a identificação de polifarmácia ainda não foi validado. Se a polifarmácia causa preocupação por estar relacionada à ocorrência de reações adversas e interações medicamentosas⁴⁸, por outro lado, a preocupação exagerada com os aspectos negativos e a realização de tentativas para evitar a prescrição de muitos medicamentos pode fazer com que seja dada menos atenção ao fato de que é preciso prover todos os medicamentos necessários ao paciente^{110,140}.

A adoção de um valor de corte neste caso tem a finalidade de apontar grupos com elevada prescrição de medicamentos, e que, portanto, possam estar mais expostos à ocorrência de problemas relacionados à terapia medicamentosa. Um motivo provável para as altas médias de medicamentos prescritos encontradas neste estudo é que o IC HCFMUSP é um serviço de saúde de nível terciário, e, portanto, os pacientes ambulatoriais atendidos neste serviço possuem um perfil mais complexo que a média dos idosos da população.

A média geral de medicamentos prescritos os idosos na Clínica Geral foi 7,1 e na Geriatria foi 7,5. Esta diferença foi significativa ($p=0,039$) e não dependeu do sexo ($p=0,871$) e nem da faixa etária ($p=0,243$).

Estes resultados se aproximam dos encontrados por Bierman⁹⁴ e Carey⁶³. Bierman et al.⁹⁴, ao investigar um banco de dados estadunidense de 965.756 pacientes com ≥ 65 anos, atendidos por hospitais do sistema *Veterans Health Administration*, entre os anos de 1999 e 2000, verificou que a média de itens recebidos foi 7,2 por paciente. Carey et al.⁶³ ao analisarem o registro de 230.000 pacientes em banco de dados no Reino Unido, entre 1996 e 2005, constataram que a média de itens prescritos aumentou ao longo dos anos, sendo que em 2005 a média foi de 7,4. Neste estudo, além dos pacientes ambulatoriais, também foram considerados os dados de idosos que recebiam *home care*. Martins et al.⁹¹ encontraram a média de 7,2 itens por prescrição em uma população de idosos portugueses, porém, no estudo foram incluídos apenas os pacientes que utilizassem ≥ 2 medicamentos. A maior parte dos estudos em outros países apresenta valores menores nas médias de medicamentos prescritos para idosos ambulatoriais, variando de 3,7 a 6,8 itens^{19,20,21,83,103,141}.

É interessante observar que a média que nós encontramos também se aproxima de médias de medicamentos prescritos em algumas instituições asilares¹⁴². Um estudo em instituições asilares em um grande centro nos Estados Unidos relatou que os residentes destes locais recebiam uma média de 7,2 medicamentos¹⁴³. Outro estudo, que incluiu mais de 800 residentes de instituições

asilares, indicou a média de 8,1 medicamentos¹⁴⁴ e, mais recentemente, a análise das prescrições de 3.054 residentes de instituições asilares australianas encontrou a média de 6,8 medicamentos prescritos¹⁴⁵.

As médias de consumo entre idosos brasileiros que utilizam medicamentos (prescritos e não prescritos) também são menores, variando entre 1,3 a 4,3 por idoso nos estudos realizados^{31,34-44,146-148}. Apesar de o mercado farmacêutico brasileiro ser um dos maiores do mundo (em 2008, a indústria farmacêutica nacional realizou mais de R\$ 30 bilhões em vendas)¹⁴⁹, diferentemente de outros países, no Brasil não existe bancos de dados apropriados a pesquisas farmacoepidemiológicas abrangentes sobre a prescrição ou o consumo de medicamentos¹⁵⁰. Até o momento, os estudos nacionais foram realizados localmente, geralmente em capitais, e apenas um apresentou amostra com abrangência nacional.

A faixa etária de 60-69 anos foi a que apresentou a média de medicamentos mais alta na Clínica Geral (7,3). Na Geriatria, foi a faixa de 70-79 anos (7,8). Após os picos, há uma tendência à diminuição da prescrição de medicamentos, o que nos faz supor que há um aumento no cuidado da terapia medicamentosa em pacientes muito idosos.

O número médio de medicamentos foi menor no sexo masculino em todas as faixas etárias nos dois ambulatórios ($p < 0,001$), sendo que este resultado não dependeu do ambulatório e nem da faixa etária. A tendência a uma média superior de medicamentos prescritos e/ou consumidos entre as mulheres está de acordo

com o verificado em outros estudos. Pesquisa realizada com cidadãos de várias faixas etárias nos EUA observou que o consumo de medicamentos foi maior entre as idosas¹¹². Vinte por cento das mulheres com 65 anos ou mais utilizavam pelo menos 10 medicamentos à época das entrevistas¹¹². Bierman et al. observaram que os homens receberam uma média de 7,1 medicamentos e as mulheres receberam 7,3 em análise de banco de prescrições estadunidense⁹⁴. Também nos EUA, Qato et al.¹⁸ verificaram recentemente que importantes diferenças de sexo no uso de medicamentos entre idosos incluem um aumento significativo da prevalência de uso de ≥ 5 medicamentos prescritos entre mulheres com 57-64 anos, e uma alta prevalência de uso de suplementos dietéticos. Jørgensen et al.¹⁵¹ observaram que as mulheres suecas utilizam mais medicamentos do que os homens, com as mulheres utilizando uma média de 4,8 medicamentos prescritos e os homens uma média de 3,8.

Estudos nacionais apontam que as idosas brasileiras consomem mais medicamentos em comparação aos homens^{139,146}. Carvalho³¹ verificou que na cidade de São Paulo, em 2000, a média de medicamentos consumidos pelas mulheres idosas foi igual a 3,1 e para os homens idosos igual a 2,2. Em Santa Rosa, Flores et al.¹⁴⁷ encontraram valores semelhantes: o sexo feminino apresentou uma média de 3,0 medicamentos consumidos e o sexo masculino 2,4. Coelho Filho et al.³⁶ observaram em Fortaleza que o número médio de medicamentos foi maior entre mulheres, em idosos com várias comorbidades e naqueles com idade de ≥ 75 anos. Vale destacar que os três estudos consideraram, além dos medicamentos prescritos, aqueles de venda livre, e se basearam em inquéritos populacionais.

Uma possível explicação para a diferença nas médias de prescrição de medicamentos entre homens e mulheres idosos, como já colocado, é que estes grupos apresentam diferentes perfis de comorbidades, em número e tipos de acometimentos.

Dependendo do modo como é realizada, a média de medicamentos encontrada pode referir-se às percepções de consumidores ou prescritores, ser realizada por meio da análise de banco de prescrições de pacientes ambulatoriais ou internados, ou incluir ou não medicamentos de venda livre. Portanto, as prevalências de polifarmácia e as médias de medicamentos prescritos ou consumidos podem variar de acordo com os métodos de investigação utilizados.

Crítérios de Beers

Os critérios de Beers possuem limitações. A relação de MPIs deste instrumento possui a desvantagem de ser inflexível, desconsiderando as diferenças interindividuais e podendo levar a sinais falso-positivos (por exemplo, sinalizando que há um problema que na realidade não existe). Além disto, não apontará problemas que não tenham sido descritos e deste modo irá falhar em proporcionar uma avaliação completa do paciente^{79,80}. Os critérios não mencionam a subutilização de medicamentos, não incluem interações medicamento-medimento e não fazem referência a classes terapêuticas duplicadas. A

apresentação dos medicamentos na lista é confusa, pois não eles não são listados por classificação alfabética, por locais de ação ou classificação terapêutica⁷⁷.

Alguns medicamentos não são completamente contraindicados em idosos, especialmente naqueles com expectativa de vida reduzida, como, por exemplo, a amitriptilina, o bisacodil e o naproxeno¹⁵². Se a própria lista for utilizada de maneira inapropriada e certos medicamentos forem absolutamente proibidos em determinadas situações, paradoxalmente, ela poderá causar prejuízos aos pacientes¹⁵³. Ao avaliar a aplicação dos critérios de Beers em um serviço de emergência, Hustey⁹⁵ coloca ainda a seguinte questão: uma dose única ou um tratamento de alguns dias com um MPI traz os mesmos riscos de surgimento de uma RAM em comparação ao uso contínuo deste mesmo MPI?

Ademais, os MPIs dos critérios de Beers podem ser responsáveis por apenas uma pequena proporção dos atendimentos de idosos em serviços de emergência, devido a eventos adversos relacionados ao medicamento. Budnitz et al.¹³⁵ encontraram que apenas 3,6% de todas os atendimentos de idosos em serviços de emergência nos EUA ocorreram devido a eventos adversos relacionados ao medicamento associados aos MPIs citados nos critérios de Beers, de uma amostra nacionalmente representativa. Por outro lado, 33% dos atendimentos associados a eventos adversos relacionados ao medicamento em idosos envolveram a varfarina, a digoxina ou a insulina. Os MPIs dos critérios de Beers foram associados a um menor número de atendimentos do que outros medicamentos¹³⁵. De acordo com os autores, a utilização dos critérios de Beers como padrão único na avaliação da

ocorrência de eventos adversos relacionados ao medicamento em idosos pode resultar em uma falha em perceber a maior parte dos problemas¹³⁵. Eles sugerem que os indicadores deveriam ter como foco os medicamentos relacionados à ocorrência de desfechos negativos comuns e graves. É importante pontuar que no artigo os autores não definem o termo “eventos adversos relacionados ao medicamento”, e, desta maneira, não se pode afirmar que todos estes eventos se tratam de RAMs¹³⁵.

A utilização da relação de Beers possui como aspectos positivos o fato de poder ser adaptada a sistemas computadorizados, incorporar informações da literatura especializada e de consenso de especialistas, ser facilmente utilizada para propósitos educacionais, estudos de utilização de medicamentos e estudos epidemiológicos⁶⁰.

Nas pesquisas sobre a ocorrência de MPIs em pacientes idosos, o uso de critérios explícitos é preferível em relação ao uso de critérios implícitos aplicados por revisores especialistas⁵³. As avaliações necessárias para determinar se o uso de um medicamento é potencialmente inapropriado não são viáveis quando se pretende verificar a qualidade da prescrição em grandes populações. As análises extensivas e a revisão de uma grande quantidade de prontuários impossibilitam tal tarefa. A importância dos critérios de Beers reside no fato de que eles são fáceis de usar, e permitem uma avaliação rápida e barata dos MPIs prescritos ou utilizados em uma determinada população, ou seja, auxiliam a identificar populações em risco^{96,97}.

Vale, portanto, o princípio da cautela, conforme ilustrado por um comunicado conjunto da *American Medical Directors Association* (AMDA) e a *American Society of Consultant Pharmacists* (ASCP), no qual colocam que apesar de ser um instrumento útil na detecção de MPIs para idosos, os critérios de Beers devem ser utilizados em conjunto com processos de saúde centrados nas necessidades do paciente¹⁵³.

Vantagens do uso de banco de dados e limitações do estudo

Para obtenção dos resultados deste estudo, utilizaram-se planilhas geradas por meio de banco de dados. As vantagens da utilização de banco de dados computadorizado para a verificação dos medicamentos prescritos por cada ambulatório incluem a acurácia do registro do que foi prescrito e o fato de não depender das informações fornecidas pelos pacientes. A amostra das prescrições foi coletada de um período considerável (4 meses) e houve o cuidado de que apenas as subespecialidades de atendimento geral de ambos os ambulatórios fossem consideradas na avaliação das prescrições. Por outro lado, adaptar uma planilha com perfil de uso administrativo a um perfil de pesquisa exigiu a elaboração de fórmulas complexas e a padronização de dados alfanuméricos. Tais etapas dificultam as realizações de estudos farmacoepidemiológicos pelos profissionais da saúde da instituição.

Este estudo possui algumas limitações. Devido às inúmeras comorbidades, os idosos da amostra podem ter sido atendidos por outras especialidades, o que pode ter influenciado o perfil das prescrições. Diagnósticos não realizados ou errôneos também podem ter influenciado as prescrições de ambos os ambulatórios. Erros de digitação das prescrições podem ter ocorrido, porém devido à tripla conferência da digitação das prescrições na Farmácia Ambulatorial do IC HCFMUSP acredita-se que tais erros pouco influenciaram nos dados encontrados.

O sistema que gera as planilhas utilizadas neste estudo não possui interface com sistemas de prontuário eletrônico, e, portanto, há ausência dos diagnósticos e de outras informações nas quais os médicos se basearam para elaborar as prescrições. Deste modo, não foi possível verificar se os medicamentos considerados MPIs no estudo eram, de fato, potencialmente inapropriados em determinados pacientes. Os dados fornecidos na planilha não permitem a avaliação da adesão ou de possíveis eventos clínicos que tenham ocorrido durante o tratamento. A adesão ao tratamento influencia na probabilidade de um indivíduo apresentar uma RAM. Contudo, a avaliação do perfil das prescrições realizadas por meio de uma base de dados possibilita que sejam verificadas a prevalência e tendências na prescrição de MPIs, mesmo sem as informações sobre a adesão. Além disso, sem a monitorização dos desfechos do tratamento, os critérios de Beers não permitem que se afirme se as RAMs ocorreram e quais foram; tais critérios indicam apenas uma maior probabilidade de ocorrência de RAMs em indivíduos idosos⁹⁶. E, por fim, não foi possível estimar o número de pacientes que realizaram uma consulta e não tiveram nenhum medicamento prescrito.

Considerações adicionais

A generalização dos resultados à população em geral é limitada, pois o estudo se restringe ao perfil das prescrições dos pacientes atendidos em uma instituição de saúde de atenção terciária, que, em muitos casos, foram encaminhados a estes serviços devido à complexidade de suas comorbidades.

O limite entre o uso racional e empírico dos medicamentos em idosos é estreito, e as decisões são frequentemente prejudicadas pela ausência de evidências ou, pelo menos, pela evidência mínima adequada nesta população. Há, portanto, a necessidade urgente de se aumentar o número de indivíduos idosos em pesquisas clínicas para melhorarmos o entendimento dos benefícios e riscos do uso dos medicamentos em indivíduos nesta faixa etária^{8,154,155}. PRMs nem sempre são aparentes até que um medicamento seja utilizado em grandes populações de idosos, muitos dos quais são mais velhos, com maior número de comorbidades e com maior presença de mulheres do que aquelas observadas nos estudos clínicos¹⁵⁶.

Alguns autores têm sugerido que para lidar com a complexidade do tratamento medicamentoso em idosos é preciso eleger perfis de pacientes, comorbidades, classes terapêuticas ou de medicamentos mais relacionados à ocorrência de desfechos negativos, com o intuito de priorizar os grupos de risco para o surgimento de PRMs. Ademais, o uso de medicamentos em idosos é uma questão abrangente, que requer uma abordagem multidisciplinar.

É provável que parte dos profissionais prescritores *desconheça* os critérios de Beers, o que culminou em prevalências de prescrições de MPIs consideráveis em ambos os ambulatórios. A ciência está muito à frente da capacidade das organizações de aplicá-la, pois a maioria delas ainda não está preparada para disseminar e utilizar com rapidez novos conhecimentos¹⁵⁷. Exemplo disso, é que certas estimativas indicam que uma nova prática leva de 10 a 20 anos para ir do desenvolvimento à adoção generalizada¹⁵⁷.

É fundamental que o registro e acesso de informações sobre o uso de medicamentos sejam cada vez mais aperfeiçoados. O perfil das prescrições realizadas deve ser de fácil acesso à equipe de profissionais da saúde e sistemas de prontuários eletrônicos adequadamente preenchidos e ligados ao banco de dados de prescrições possibilitariam a avaliação sistemática e em profundidade dos diferentes aspectos do uso dos medicamentos⁷⁸. A criação de um aplicativo facilitaria a extração das informações do banco de dados do SIGH, em um processo chamado *mineração de dados*, a exemplo do projeto "Mineração, indexação, recuperação e visualização de dados em sistemas de arquivamento de imagens médicas" patrocinado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP¹⁵⁸.

Os profissionais que tratam de pacientes idosos precisam conhecer quais são as práticas **apropriadas** de prescrição, o que requer **padronização** – não só de rotinas operacionais, mas também de normas para a tomada de decisões clínicas e execução de tarefas¹⁵⁷. O conhecimento das práticas apropriadas diminuiria a

probabilidade da ocorrência de práticas potencialmente inapropriadas; e soma-se a isto a necessidade de elaboração de uma relação de MPIs adaptados à realidade brasileira. Esta lista, obtida por meio de estudos de utilização de medicamentos, consenso e em literatura baseada em evidências, poderia nortear a seleção de medicamentos e a elaboração de protocolos de uso de medicamentos em idosos⁷⁸.

Por último, medidas para incentivar a otimização da terapia medicamentosa também incluem o registro e a aplicação de conhecimentos gerados na prática, a inserção de farmacêuticos nas equipes multidisciplinares, a inclusão de alertas no Guia Farmacoterapêutico da instituição, a realização frequente de programas de educação continuada de profissionais da saúde, pacientes e cuidadores, e a adoção de medidas de prevenção quaternária.

6 CONCLUSÕES

- A idade média dos idosos na Geriatria é maior do que na Clínica Geral (80,1 e 71,3 anos respectivamente).
- A média de medicamentos prescritos para os idosos da Clínica Geral é 7,1 e na Geriatria é 7,5, sendo que a média do número de medicamentos por paciente é menor no sexo masculino, em ambos os ambulatórios.
- Não há diferença entre as médias do número de medicamentos por paciente nas três faixas etárias, sendo que este resultado não depende do ambulatório e nem do sexo.
- Na Clínica Geral, a prevalência média de prescrição de MPIs em 1800 prescrições é de 37,6% (677 prescrições). Neste ambulatório, o grupo com maior prevalência de prescrição são as mulheres com 60-69 anos.
- Na Geriatria, a prevalência média de prescrição de MPIs é de 26,9% (342 prescrições do total de 1270), e assim como na Clínica Geral, a prevalência de prescrição de MPIs também é maior entre as mulheres com 60-69 anos.
- A chance de uso de MPI no gênero feminino é maior que no masculino e diminui à medida que o paciente envelhece.

- Se o número de medicamentos for <9 , a chance de uso de MPI na Clínica Geral é maior que na Geriatria, porém, se o número de medicamentos for ≥ 9 não há diferença entre as chances de uso de MPI nos dois ambulatorios.
- Os MPIs mais frequentemente prescritos são o carisoprodol, a amitriptilina e a fluoxetina, sendo que homens e mulheres apresentam perfis diferentes de prescrição destes medicamentos em ambos os ambulatorios.

7 REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Envelhecimento e saúde da pessoa idosa*. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
2. World Health Organization. *Envelhecimento ativo: uma política de saúde*. Tradução de Suzana Gontijo. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005.
3. Hoskins I, Kalache A, Mende S. Hacia una atención primaria de salud adaptada a las personas de edad. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health*. 2005;17(5/6):444-51
4. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Informação Demográfica e Socioeconômica número 24. *Projeção da população do Brasil por sexo e idade 1980-2050*. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, 2008.
5. Carvalho Filho ET, Papaléo Netto M, editores. *Geriatrics, Fundamentos, Clínica e Terapêutica*. São Paulo: Editora Atheneu, 2005.
6. Camarano AA. *Texto para discussão número 858: Envelhecimento da população brasileira – Uma contribuição demográfica*. Rio de Janeiro: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA), 2002.
7. World Health Organization. *Innovative Care for Chronic Conditions*. Geneva: World Health Organization, 2001.
8. Shi S, Mörike K, Klotz U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(2):183-99.
9. World Health Organization. Department of Gender and Women's Health. Unit of Ageing and Life Course. *Gender, Health and Ageing*. Geneva: World Health Organization, 2003.
10. Barros MBA, César CLG, Carandina L, Torre GD. Desigualdades sociais na prevalência de doenças crônicas no Brasil, PNAD-2003. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2006;11(4):911-26.
11. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Informação Demográfica e Socioeconômica número 25. *Indicadores Sociodemográficos e de Saúde no Brasil - 2009*. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, 2009.
12. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev*. 2004;56(2):163-84.

13. Nóbrega OT, Karnikowski MGO. A terapia medicamentosa no idoso: cuidados na medicação. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2005;10(2):309-13.
14. Hilmer SN, McLachlan AJ, Le Couteur DG.. Clinical pharmacology in the geriatric patient. *Fundam Clin Pharmacol*. 2007;21(3):217-30.
15. Schwartz JB. The Influence of Sex on Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(2):107-21.
16. Kane RL, Ouslander JG, Abrass IB. *Geriatría Clínica*. 5ª edição. Rio de Janeiro: Ed McGraw Hill, 2004.
17. Schwartz JB. The Current State of Knowledge on Age, Sex, and Their Interactions on Clinical Pharmacology. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82(1):87-96.
18. Qato DM, Alexander GC, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau ST. Use of Prescription and Over-the-counter Medications and Dietary Supplements Among Older Adults in the United States. *JAMA*. 2008;300(24):2867-78.
19. Junius-Walker U, Theile G, Hummers-Pradier E. Prevalence and predictors of polypharmacy among older primary care patients in Germany. *Fam Pract*. 2007;24(1):14-9.
20. Azoulay L, Zargarzadeh A, Salahshouri Z, Oraichi D, Bérard A. Inappropriate medication prescribing in community-dwelling elderly people living in Iran. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(12):913-9.
21. Gallagher PF, Barry PJ, Ryan C, Hartigan I, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers' Criteria. *Age Ageing*. 2008;37(1):96-101.
22. Muller C. Outpatient Drug Prescribing Related to Clinic Utilization in Four New York City Hospitals. *Health Serv Res*. 1968;3(2):142-54.
23. Sloan RW. Geriatric drug therapy. *J Fam Pract*. 1981;13(5):599-609.
24. U.S. General Accounting Office (GAO). *Prescription Drugs and the Elderly*. AO/HEHS-95-152. Washington, DC: GAO; 1995 [cited 2008 Jun]. Available from: <http://www.gao.gov/archive/1995/he95152.pdf>
25. Mitchell AA, Kaufman DW, Rosenberg L. *Patterns of Medication Use in the United States 2006 - A Report from the Slone Survey*. Boston: Boston University; 2007 [cited 2009 Feb 19]. Available from: <http://www.bu.edu/slone/SloneSurvey/AnnualRpt/SloneSurveyWebReport2006.pdf>
26. Law R, Chalmers C. Medicines and elderly people: a general practice survey. *Br Med J*. 1976;1:565-8.

27. Bliss MR. Prescribing for the elderly. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;283(6285):203-6.
28. England. The Department of Health. *Prescriptions Dispensed in the Community Statistics for 1993 to 2003: England*. Richmond House: Media Division, The Department of Health; 2008 [cited 2008 Set 11]. Available from: http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Statistics/StatisticalWorkAreas/Statisticalhealthcare/DH_4094064. <http://www.publications.doh.gov.uk/prescriptionstatistics/index.htm>
29. Tancredi, FB. *Aspectos epidemiológicos do consumo de medicamentos psicotrópicos pela população de adultos do Distrito de São Paulo* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 1979.
30. Franco, RCS et al. Consumo de medicamentos em um grupo populacional da área urbana de Salvador. *Rev Bahia Saúde Pública*. 1986-87;4: 113-21.
31. Carvalho MFC. *A polifarmácia em idosos no município de São Paulo - Estudo SABE - Saúde, Bem-estar e Envelhecimento* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2007.
32. Simões MJS, Farache Filho A. Consumo de medicamentos em região do Estado de São Paulo (Brasil), 1985. *Rev Saúde Pública*. 1988;22(6):494-9.
33. Loyola Filho AI, Uchoa E, Firmo JOA, Lima-Costa MF. Estudo de base populacional sobre o consumo de medicamentos entre idosos: Projeto Bambuí. *Cad. Saúde Pública*. 2005;21(2):545-53.
34. Flores LM, Mengue SS. Uso de medicamentos por idosos em região do sul do Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2005;39(6):924-9.
35. Nóbrega OT, Melo GF, Karnikowski MGO. Pattern of drugs prescribed for community-residing middle-aged and older adults from the outskirts of Brasília. *Rev Bras Cienc Farm*. 2005;41(2):271-277.
36. Coelho Filho JM, Marcopito LF, Castelo A. Perfil de utilização de medicamentos por idosos em área urbana do Nordeste do Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2004;38(4):557-64.
37. Ataíde MA. *Avaliação do consumo de medicamentos em idosos no município de Londrina – PR* [tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2004.
38. Pelicioni AF. *Padrão de consumo de medicamentos em duas áreas da Região Metropolitana de São Paulo, 2001-2002* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2005.

39. Mosegui GBG, Rozenfeld S, Veras RP, Vianna CMM. Avaliação da qualidade do uso de medicamentos em idosos. *Rev Saúde Pública*. 1999;33(5):437-444.
40. Giardini MH. *Uso de medicamentos por idosos em um serviço de saúde de Ribeirão Preto-SP* [dissertação]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2005.
41. Carvalho MF et al. Utilization of medicines by the Brazilian population, 2003. *Cad. Saúde Pública*. 2005;21(1).
42. Schroeter et al. Terapia anti-hipertensiva utilizada por pacientes idosos de Porto Alegre/RS, Brasil. *Scientia Medica (Porto Alegre)*. 2007;17(1): 14-19.
43. Gorzoni ML, Fabbri RMA, Pires SL. Medicamentos em uso à primeira consulta geriátrica. *Diagn Tratamento*. 2006; 11(3): 138-42.
44. Loyola Filho AI, Uchoa E, Lima-Costa MF. Estudo epidemiológico de base populacional sobre uso de medicamentos entre idosos na Região Metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2006;22(12):2657-67.
45. Friend DG. Polypharmacy: multiple-ingredient and shotgun prescriptions. *N Engl J Med*. 1959;260(20):1015-8.
46. Werder SF, Preskorn SH. Managing polypharmacy: Walking the fine line between help and harm . *Current Psychiatry online*. 2003;2(2) [cited 2008 Out 10]. Available from: <http://www.currentpsychiatry.com/>
47. Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Veijola J, Kivelä SL, Isoaho R. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(8):809-17.
48. Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the Elderly: A Literature Review. *J Am Acad Nurse Pract*. 2005;17(4):123-32.
49. Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med*. 1996;14(5):447-50.
50. World Health Organization. *Drugs for the elderly*. 2ª ed. Edited by L. Offerhaus. Who Regional Publications, European Series, nº 71. Copenhagen: World Health Organization, 1997.
51. Hajjar ER, Hanlon JT, Artz MB, Lindblad CI, Pieper CF, Sloane RJ, Ruby CM, Schmader KE. Adverse drug reaction risk factors in older outpatients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2003;1(2):82-9.

52. Chang CM, Liu PY, Yang YH, Yang YC, Wu CF, Lu FH. Use of the Beers criteria to predict adverse drug reactions among first-visit elderly outpatients. *Pharmacotherapy*. 2005;25(6):831-8.
53. Fick DM, Mion LC, Beers MH, L Waller J. Health Outcomes Associated With Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Res Nurs Health*. 2008;31(1):42-51.
54. Pharmaceutical Care Network Europe Foundation. *PCNE Classification for Drug related problems V5.01*. Zuidlaren: Pharmaceutical Care Network Europe Foundation 2006 [cited 2008 Nov]. Available from: <http://www.pcne.org/>
55. Organização Mundial da Saúde/Organização Pan-Americana da Saúde. *A importância da Farmacovigilância*. Brasília: OPAS, 2005 [acessado 2008 Set]. Disponível em: www.anvisa.gov.br.
56. Swift CG. The clinical pharmacology of ageing. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56:249–253.
57. Beers MH et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med*. 1991;151:1825-1832.
58. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Arch Intern Med*. 2003;163(22):2716-24.
59. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32(2):113-21. Review.
60. Fialová D, Onder G. Medication errors in elderly people: contributing factors and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(6):641-5.
61. Maio V, Hartmann CW, Poston S, Liu-Chen X, Diamond J, Arenson C. Potentially Inappropriate Prescribing for Elderly Patients in 2 Outpatient Settings. *Am J Med Qual*. 2006;21(3):162-8.
62. Pugh MJ, Rosen AK, Montez-Rath M, Amuan ME, Fincke BG, Burk M, Bierman A, Cunningham F, Mortensen EM, Berlowitz DR. Potentially Inappropriate Prescribing for the Elderly - Effects of Geriatric Care at the Patient and Health Care System Level. *Med Care*. 2008;46(2):167-73.
63. Carey IM et al. What Factors Predict Potentially Inappropriate Primary Care Prescribing in Older People? Analysis of UK Primary Care Patient Record Database. *Drugs Aging*. 2008;25(8):693-706.
64. Aronson JK. Medication errors: what they are, how they happen, and how to avoid them. *QJM*. 2009;102(8):513-21. Epub 2009 May 20.

65. Lipton HL, Bird JA, Bero LA, McPhee SJ. Assessing the appropriateness of physician prescribing for geriatric outpatients. Development and testing of an instrument. *J Pharm Technol.* 1993;9(3):107-13.
66. Knapp DA. Development of criteria for drug utilization review. *Clin Pharmacol Ther.* 1991;50(5 Pt 2):600-2.
67. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, Cohen HJ, Feussner JR. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(10):1045-51.
68. Schrader SL, Dressing B, Blue R, Jensen G, Miller D, Zawada ET. The Medication Reduction Project: combating polypharmacy in South Dakota elders through community-based interventions. *S D J Med.* 1996;49(12):441-8.
69. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ.* 1997;156(3):385-91.
70. Naugler CT, Brymer C, Stolee P, Arcese ZA. Development and validation of an Improving Prescribing in the Elderly Tool. *Can J Clin Pharmacol.* 2000;7(2):103-7.
71. Zhan C, Sangl J, Bierman AS, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW, Meyer GS. Potentially Inappropriate Medication Use in the Community-Dwelling Elderly Findings From the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA.* 2001;286(22):2823-9.
72. Basger BJ, Chen TF, Moles RJ. Inappropriate Medication Use and Prescribing Indicators in Elderly Australians Development of a Prescribing Indicators Tool. *Drugs Aging.* 2008;25(9):777-93.
73. Shrank WH, Polinski JM, Avorn J. Quality Indicators for Medication Use in Vulnerable Elders. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55 Suppl 2:S373-82. Review.
74. Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, O'mahony D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment)--an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age Ageing.* 2007;36(6):632-8. Epub 2007 Sep 19.
75. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing.* 2008;37(6):673-9.
76. Wyller TB, Straand J. The Norwegian General Practice (NORGEP) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigset O. *Scand J Prim Health Care.* 2009 May 22:1-7.

77. O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. *Age Ageing*. 2008;37(2):138-41. Review.
78. Ribeiro AQ et al. Qualidade do uso de medicamentos por idosos: uma revisão dos métodos de avaliação disponíveis. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2005;10(4);1037-1045.
79. Shelton PS, Fritsch MA, Scott MA. Assessing medication appropriateness in the elderly: a review of available measures. *Drugs Aging*. 2000;16(6);437-50.
80. De Smet PA, Denneboom W, Kramers C, Grol R. A Composite Screening Tool for Medication Reviews of Outpatients -General Issues with Specific Examples. *Drugs Aging*. 2007;24(9):733-760.
81. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. *Arch Intern Med*. 1997;157:1531-1536.
82. Kaufman MB, Brodin KA, Sarafian A. Effect of Prescriber Education on the Use of Medications Contraindicated in Older Adults in a Managed Medicare Population. *J Manag Care Pharm*. 2005;11(3):211-9.
83. Stuck AE, Beers MH, Steiner A, Aronow HU, Rubenstein LZ, Beck JC. Inappropriate medication use in community-residing older persons. *Arch Intern Med*. 1994;154(19):2195-200.
84. Goulding MR. Inappropriate Medication Prescribing for Elderly Ambulatory Care Patients. *Arch Intern Med*. 2004;164(3):305-12.
85. Curtis LH, Østbye T, Sendersky V, Hutchison S, Dans PE, Wright A, Woosley RL, Schulman KA. Inappropriate Prescribing for Elderly Americans in a Large Outpatient Population. *Arch Intern Med*. 2004;164(15):1621-5.
86. Pugh MJ, Hanlon JT, Zeber JE, Bierman A, Cornell J, Berlowitz DR. Assessing Potentially Inappropriate Prescribing in the Elderly Veterans Affairs Population Using the HEDIS 2006 Quality Measure. *J Manag Care Pharm*. 2006;12(7):537-45.
87. Viswanathan H, Bharmal M, Thomas J 3rd. Prevalence and Correlates of Potentially Inappropriate Prescribing Among Ambulatory Older Patients in the Year 2001: Comparison of Three Explicit Criteria. *Clin Ther*. 2005;27(1):88-99.
88. Howard M, Dolovich L, Kaczorowski J, Sellors C, Sellors J. Prescribing of potentially inappropriate medications to elderly people. *Fam Pract*. 2004;21(3):244-7.
89. Tamblyn RM, McLeod PJ, Abrahamowicz M, Monette J, Gayton DC, Berkson L, Dauphinee WD, Grad RM, Huang AR, Isaac LM, et al. Questionable prescribing for elderly patients in Quebec. *CMAJ*. 1994;150(11):1801-9.

90. Fialová D et al. Potentially Inappropriate Medication Use Among Elderly Home Care Patients in Europe. *JAMA*. 2005;293(11):1348-58.
91. De Oliveira Martins S, Soares MA, Foppe van Mil JW, Cabrita J. Inappropriate drug use by Portuguese elderly outpatients – effect of the Beers criteria update. *Pharm World Sci*. 2006;28(5):296-301.
92. Passarelli MCG. *Reações adversas a medicamentos em uma população idosa hospitalizada* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2005.
93. Fitzgerald LS, Hanlon JT, Shelton PS, et al. Reliability of a modified medication appropriateness index in ambulatory older persons. *Ann Pharmacother*. 1997;31(5):543-8.
94. Bierman AS, Pugh MJ, Dhalla I, Amuan M, Fincke BG, Rosen A, Berlowitz DR. Sex Differences in Inappropriate Prescribing Among Elderly Veterans. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007;5(2):147-61.
95. Hustey FM. Beers criteria and the ED: an adequate standard for inappropriate prescribing?. *Am J Emerg Med*. 2008;26(6):695-6.
96. Piecoro LT, Browning SR, Prince TS, Ranz TT, Scutchfield FD. A Database Analysis of Potentially Inappropriate Drug Use in an Elderly Medicaid Population. *Pharmacotherapy*. 2000;20(2):221-8.
97. Lechevallier-Michel N, Gautier-Bertrand M, Alperovitch A, Berr C, Belmin J, Legrain S, Saint-Jean O, Tavernier B, Dartigues JF, Fourrier-Réglat A, 3C Study group. Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C Study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;60(11):813-9.
98. Phelan EA, Genshaft S, Williams B, LoGerfo JP, Wagner EH. A Comparison of How Generalists and Fellowship-Trained Geriatricians Provide “Geriatric” Care. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(10):1807-11.
99. Saltvedt I, Spigset O, Ruths S, Fayers P, Kaasa S, Sletvold O. Patterns of drug prescription in a geriatric evaluation and management unit as compared with the general medical wards: a randomised study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(12):921-8.
100. Egger SS, Bachmann A, Hubmann N, Schlienger RG, Krähenbühl S. Prevalence of Potentially Inappropriate Medication Use in Elderly Patients: Comparison between General Medical and Geriatric Wards. *Drugs Aging*. 2006;23(10): 823-37.
101. Wannmacher L. *Medicamentos essenciais: vantagens de trabalhar com este contexto*. Brasília: *Uso Racional de Medicamentos - Temas Seleccionados*. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2006 [acessado 2008 Ago

- 22]. Disponível em:
http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/med_essenciais.pdf
102. Vallano A, Montané E, Arnau JM, Vidal X, Pallarés C, Coll M, Laporte JR. Medical speciality and pattern of medicines prescription. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60(10):725-30.
 103. Buck MD, Atreja A, Brunker CP, Jain A, Suh TT, Palmer RM, Dorr DA, Harris CM, Wilcox AB. Potentially Inappropriate Medication Prescribing in Outpatient Practices: Prevalence and Patient Characteristics Based on Electronic Health Records. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2009;7(2):84-92.
 104. Micromedex Drugdex® Evaluations. *Clonazepam*. Montvale: MICROMEDEX Healthcare Series; 2010 [cited 2010 Jan]. Available from: http://novo.periodicos.capes.gov.br/?option=com_phome&Itemid=68&
 105. Micromedex Drugdex® Evaluations. *Nitrazepam*. Montvale: MICROMEDEX Healthcare Series; 2010 [cited 2010 Jan]. Available from: http://novo.periodicos.capes.gov.br/?option=com_phome&Itemid=68&
 106. UpToDate. *Nitrazepam*. Waltham: UpToDate; 2010 [cited 2010 Jan]. Available from: <http://www.uptodateonline.com/application/search.asp/>
 107. Micromedex Drugdex® Evaluations. *Primidone*. Montvale: MICROMEDEX Healthcare Series; 2010 [cited 2010 Jan]. Available from: http://novo.periodicos.capes.gov.br/?option=com_phome&Itemid=68&
 108. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. *Guia Farmacoterapêutico HC 2008-2010*. 4ª ed. São Paulo: Editora Artes Médicas, 2008.
 109. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification - ATC/DDD Index*. Oslo: Norwegian Institute of Public Health, 2009. Available from: <http://www.whocc.no/atcddd/>
 110. Kuijpers MA, van Marum RJ, Egberts AC, Jansen PA; OLDY (Old people Drugs & dysregulations) Study Group. Relationship between polypharmacy and underprescribing. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(1):130-3.
 111. Veehof L, Stewart R, Haaier-Ruskamp F, Jong BM. The development of polypharmacy. A longitudinal study. *Fam Pract*. 2000;17(3):261-7.
 112. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA*. 2002;287(3):337-44.
 113. Kruse W, Rampmaier J, Frauenrath-Volkers C, Volkert D, Wankmüller I, Micol W, Oster P, Schlierf G. Drug-prescribing patterns in old age. A study of the

- impact of hospitalization on drug prescriptions and follow-up survey in patients 75 years and older. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;41(5):441-7.
114. Frazier SC. Health outcomes and polypharmacy in elderly individuals: an integrated literature review. *J Gerontol Nurs*. 2005;31(9):4-11.
 115. Prybys KM, Melville K, Hanna J, Gee A, Chyka P. Polypharmacy in the elderly: clinical challenges in emergency practice: part 1 overview, etiology, and drug interactions. *Emerg Med Rep*. 2002;23(8):145-53.
 116. Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Li W. *Applied Linear Statistical Models*. 5rd ed. Chicago: Irwin; 2005.
 117. Nixdorff N, Hustey FM, Brady AK, Vaji K, Leonard M, Messinger-Rapport BJ. Potentially inappropriate medications and adverse drug effects in elders in the ED. *Am J Emerg Med*. 2008;26(6):697-700.
 118. De Wilde S, Carey IM, Harris T, Richards N, Victor C, Hilton SR, Cook DG. Trends in potentially inappropriate prescribing amongst older UK primary care patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(6):658-67.
 119. Van der Hooft CS, Jong GW, Dieleman JP, Verhamme KM, van der Cammen TJ, Stricker BH, Sturkenboom MC. Inappropriate drug prescribing in older adults: the updated 2002 Beers criteria – a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60(2):137-44.
 120. Almeida OP, Ratto L, Garrido R, Tamai S. Fatores preditores e conseqüências clínicas do uso de múltiplas medicações entre idosos atendidos em um serviço ambulatorial de saúde mental. *Rev Bras Psiquiatr*. 1999;21(3).
 121. Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Inappropriate Drug Prescribing in Home-Dwelling, Elderly Patients A Population-Based Survey. *Arch Intern Med*. 2002;162(15):1707-12.
 122. UpToDate. *Carisoprodol*. Waltham: UpToDate; 2010 [cited 2010 Fev]. Available from : <http://www.uptodateonline.com/application/search.asp>
 123. Drug Enforcement Administration. *Controlled Substances - Alphabetical Order*. Springfield: DEA; 2010 [cited 2010 Feb]. Available from: <http://www.justice.gov/dea/index.htm>
 124. Drug Enforcement Administration. Office of Diversion Control. *Drugs and Chemicals of Concern – Carisoprodol*. Springfield: DEA; 2009 [cited 2010 Feb]. Available from: http://www.deadiversion.usdoj.gov/drugs_concern/carisoprodol.htm
 125. Organização Mundial da Saúde. *Boletim Informativo da OMS sobre produtos farmacêuticos - no 6*. Switzerland: World Health Organization; 2007 [acessado Mar 2010]. Disponível em: www.anvisa.gov.br

126. European Medicines Agency. *European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisations for carisoprodol-containing medicinal products*. London: EMEA; 2007. Doc. Ref. EMEA/520463/2007 [cited 2010 Feb]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/>
127. Gray CL, Gardner C. Adverse Drug Events in the Elderly: An Ongoing Problem. *JMCP*. 2009;15(7):568-71.
128. DiPiro JT, Talbert, RL, Yee GC, Matzke, Wells BG, Posey LM, editors. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 6ª ed. USA: McGraw-Hill, 2005.
129. Lüllmann H, Ziegler A, Mohr K, Bieger D, Wirth J. *Color atlas of pharmacology*. 2ª ed. New York: Thieme, 2000.
130. UpToDate. *Amitriptyline*. Waltham: UpToDate; 2010. Available from: <http://www.uptodateonline.com/application/search.asp/>
131. UpToDate. *Bisacodyl*. Waltham: UpToDate; 2010. Available from: <http://www.uptodateonline.com/application/search.asp/>
132. Sostres C, Gargallo C, Lanas A. Drug-related damage of the ageing gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(6):849-60.
133. Culberson JW, Ziska M. Prescription drug misuse/abuse in the elderly. *Geriatrics*. 2008;63(9):22-31
134. Segatto C, Martins I. *Rivotril: por que o medicamento é o segundo mais vendido no país?*. Revista Época, São Paulo [acessado em 2009 Fev 27]. Disponível em: <http://revistaepoca.globo.com/Revista/Epoca/0,,15210,00.html>
135. Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication Use Leading to Emergency Department Visits for Adverse Drug Events in Older Adults. *Ann Intern Med*. 2007;147(11):755-65.
136. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Consulta de Produto – Medicamentos*. Brasília: Anvisa; 2009 [acessado 2009 Jul]. Disponível em: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/consulta_medicamente.asp
137. Castelino RL, Bajorek BV, Chen TF. Targeting Suboptimal Prescribing in the Elderly: A Review of the Impact of Pharmacy Services. *Ann Pharmacother*. 2009;43:1096-106.
138. Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados. *Projeção de População Residente em 1º de julho, São Paulo - 2009*. São Paulo: Seade, 2009 [acessado 2009 Ago]. Disponível em: <http://www.seade.gov.br>

139. Ribeiro AQ, de A Acurcio F, Wick JY. Pharmacoepidemiology of the Elderly in Brazil: State of the Art. *Consult Pharm*. 2009;24(1):30-44.
140. Steinman MA, Landefeld CS, Rosenthal GE, Berthenthal D, Sen S, Kaboli PJ. Polypharmacy and Prescribing Quality in Older People. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(10):1516-23.
141. Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, Brors O, Hilberg T. Fatal adverse drug events: The paradox of drug treatment. *J Intern Med*. 2001;250(4):327-341.
142. Avorn J, Gurwitz JH. Drug use in the nursing home. *Ann Intern Med*. 1995;123(3):195-204.
143. Beers MH, Ouslander JG, Fingold SF, Morgenstern H, Reuben DB, Rogers W, et al. Inappropriate medication prescribing in skilled-nursing facilities. *Ann Intern Med*. 1992;117: 684-9.
144. Beers M, Avorn J, Soumerai SB, Everitt DE, Sherman DS, Salem S. Psychoactive medication use in intermediate-care facility residents. *JAMA*. 1988;260:3016-20.
145. Snowdon J, Day S, Baker W. Audits of medication use in Sydney nursing homes. *Age and Ageing*. 2006;35:403-408.
146. Bertoldi AD, Barros AJD, Hallal PC, Lima RC. Utilização de medicamentos em adultos: prevalência e determinantes individuais. *Rev Saúde Pública*. 2004;38(2):228-38.
147. Flores VB, Benvegnú LA. Perfil de utilização de medicamentos em idosos da zona urbana de Santa Rosa, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2008;24(6):1439-1446.
148. Morais TC et al. Pharmacoepidemiology and health in a Brazilian older population. *Int J Gerontology*. 2008;2(3):103-8.
149. Toledo FJ. *Perfil, Hábitos e Atitudes de Consumidores de Medicamentos e Produtos Comercializados em Farmácias*. São Paulo: Febrafarma - Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica, 2004.
150. Rozenfeld S, Valente J. Estudos de utilização de medicamentos – considerações técnicas sobre coleta e análise de dados. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2004;13(2):115-123.
151. Jörgensen T, Johansson S, Kennerfalk A, Wallander MA, Svärdsudd K. Prescription Drug Use, Diagnoses, and Healthcare Utilization Among the Elderly. *Ann Pharmacother*. 2001;35(9):1004-9.
152. De Lima L. International Association for Hospice and Palliative Care list of essential medicines for palliative care. *Ann Oncol*. 2007;18(2):395-9.

153. Swagerty D, Brickley R. American Medical Directors Association and American Society of Consultant Pharmacists joint position statement on the Beers List of Potentially Inappropriate Medications in Older Adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2005;6(1):80-6.
154. Nair BR. Evidence based medicine for older people: available, accessible, acceptable, adaptable?. *Australas J Ageing*. 2002;21(2):58-60.
155. Milton JC, Hill-Smith I, Jackson SH. Prescribing for older people. *BMJ*. 2008;336(7644):606-9. Review.
156. Gurwitz JH. The Age/Gender Interface in Geriatric Pharmacotherapy. *J Womens Health (Larchmt)*. 2005;14(1):68-72.
157. Bohmer RM. Na linha de frente, a solução para a saúde. *Harvard Business Review Brasil*. 2010;88(4):35-41.
158. Reynol F. *Mineração de dados para diagnósticos médicos*. São Paulo: Agência FAPESP de Notícias, 2010 [acessado 2010 Mar]. Disponível em: <http://www.agencia.fapesp.br/materia/11928/especiais/mineracao-de-dados-para-diagnosticos-medicos.htm#>