



Hugo Miguel da Silva Mouteira

Análise descritiva
do índice de complexidade da farmacoterapia e
identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população
geriátrica institucionalizada

Janeiro de 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Hugo Miguel da Silva Mouteira

**Análise descritiva
do índice de complexidade da farmacoterapia e
identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população
geriátrica institucionalizada**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia Aplicada sob a orientação da Professora Doutora Isabel Vitória Figueiredo e pelo Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimós, apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Janeiro de 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Agradecimentos

Gostaria de gratificar as minhas colegas de mestrado Alice Alexandra Silva e Cátia Bento por me terem auxiliado na recolha dos dados dos idosos institucionalizados, pois sem estes nada disto seria possível.

Um especial agradecimento aos meus orientadores,

Professora Doutora Isabel Vitória Figueiredo,

Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimós,

Pela grande disponibilidade e paciência demonstrada na minha orientação científica, cuja distância não foi impedimento da realização de reuniões, com uma pequena mãozinha das novas tecnologias.

E a todas as pessoas que, de livre vontade, participaram neste estudo

“Que sejam felizes”

Índice

Índice de Tabelas	v
Índice de Figuras	vi
Lista de Abreviaturas.....	vii
Resumo.....	ix
Abstract.....	xi
I. Enquadramento Teórico	1
1. O crescimento da população idosa.....	1
2. Processos celulares de longevidade e de envelhecimento	2
2.1. Alterações no Sistema Nervoso Central	5
2.2. Alterações no Sistema Endócrino	9
2.3. Alterações no Sistema Imunitário	13
2.4. Alterações no Sistema Cardiovascular e Metabólico	16
2.5. Alterações no Sistema Respiratório.....	18
2.6. Alterações no Trato Urinário	21
2.7. Alterações no Trato Gastrointestinal e Órgão Anexos	24
2.8. Alterações Musculares e ao Nível dos Ossos.....	28
2.9. Alterações Dermatológicas	32
3. Comorbilidades na população geriátrica.....	35
4. Alterações na farmacocinética e farmacodinâmica	36
5. A Evolução da Polifarmácia	40
6. Adesão à Farmacoterapia.....	41
7. Medicamentos Potencialmente Perigosos nos Idosos	43
8. Complexidade da Medicação	46
8.1. Instrumentos de Medição da Complexidade da Medicação – MRCI.....	46
II. Objectivos	53
III. Métodos	54
1. População em estudo	54
2. Instrumentos utilizados	54
3. Análise de dados.....	55
IV. Resultados.....	57
1. Descrição da população	57
2. MRCI: Scores da tabela A	66
3. MRCI: Scores da tabela B.....	67

4.MRCI: Scores da tabela C	68
5.Scores totais do MRCI	69
6.Comparação do MRCI entre as instituições de saúde estudadas.....	70
7.MRCI por géneros e idades	71
8.Contribuição das Tabela A B e C no MRCI.....	72
9.Itens mais frequentes em cada uma das Tabelas do MRCI.....	72
10.O peso dos medicamentos potencialmente perigosos.....	72
V. Discussão	74
VI. Conclusão	77
Referências Bibliográficas	78
Anexos	92
Anexo I.....	92
Anexo II.....	93

Índice de Tabelas

Tabela 1	45
Tabela 2.....	47
Tabela 3.....	50
Tabela 4.....	51
Tabela 5.....	52
Tabela 6.....	57

Índice de Figuras

Figura 1	2
Figura 2.....	64
Figura 3.....	65
Figura 4.....	66
Figura 5.....	66
Figura 6.....	67
Figura 7.....	67
Figura 8.....	68
Figura 9.....	68
Figura 10	69
Figura 11	69
Figura 12	70
Figura 13	71

Lista de Abreviaturas

ARCI	<i>Antiretroviral Regimen Complexity Index</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CAA	Células apresentadoras de antígenos
CIM	Centro de informação do medicamento
CM	Quilomicras
CO ₂	Dióxido de carbono
DA	Doença de Alzheimer
DAC	Doença arterial coronária
DHEA	Deidroepiandrosterona
DP	Doença de Parkinson
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crónica
EMTCI	<i>Epilepsy Medication and Treatment Complexity Index</i>
ERPI	Estrutura Residencial para Idosos
GI	Gastrointestinal
HC	Hormona do crescimento
HDL	High density lipoprotein
HHA	Hipotalâmico-Hipofisário-Adrenal
HIV/AIDS	Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
HLHC	Hormona libertadora da hormona do crescimento
Ig	Imunoglobulinas
ISMP	<i>Institute for Safe Medication Practices</i>
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
MPP	Medicamentos potencialmente perigosos
MRCI	Índice de complexidade da farmacoterapia
NK	<i>Natural killer</i>
OTC	<i>Over the counter</i>
O ₂	Oxigénio
PTH	Paratormona
RAM	Reação adversa medicamentosa
ROS	Espécies reativas de oxigénio
SE	Sistema Endócrino

SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	<i>Statistical Product and Service Solutions</i>
UV	Ultravioleta
VLDL	<i>Very low density lipoproteins</i>

Resumo

Introdução: O envelhecimento gradual dos chamados países desenvolvidos, especialmente verificado nos países da Europa Ocidental, como é o caso de Portugal, é um fenómeno que pode ser explicado, em parte, pelos avanços que se têm verificado na Saúde nos últimos anos. Neste sentido surge a polimedicação, na população geriátrica, que se torna passível, derivado às comorbilidades que acabam por surgir, de causar complicações na adesão a determinados tratamentos. Torna-se, então, importante elaborar estudos farmacoterapêuticos na população geriátrica, considerando que esta se destaca pela sua vulnerabilidade a reações adversas medicamentosas (RAMs). Para isto, o índice de complexidade da farmacoterapia (do inglês *medication regimen complexity index* – MRCI) consiste num instrumento essencial e validado para a determinação do grau de complexidade da medicação do doente em estudo, que se traduz na possibilidade da não-adesão ao tratamento corrente. Com este instrumento é possível deduzir se a farmacoterapia de um idoso é de tal complexidade que dificulta a efetividade do tratamento, devido a problemas de adesão. O MRCI, por outro lado, deve ser também conjugado com a lista *high-alert medications* do conceituado ISMP (*Institute for Safe Medication Practices*) para a identificação, e possível remoção, do tratamento por medicamentos potencialmente perigosos (MPP) que sejam responsáveis por RAMs graves capazes de levar à hospitalização.

Objectivos: Determinar o valor do MRCI e identificar MPP de idosos institucionalizados; analisar o risco de não-adesão e comparar os resultados obtidos com outros estudos encontrados na literatura.

Métodos: Foi realizado um estudo transversal em 166 utentes, idosos, institucionalizados na Região Centro de Portugal, Aveiro. Participaram no estudo indivíduos com idade igual ou superior a 65 nos. Foram recolhidos dados referentes ao perfil farmacoterapêutico, posologias e instruções adicionais. Posteriormente os dados foram trabalhados no programa *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS) que permitiram uma análise descritiva dos dados populacionais, dos valores relativos ao MRCI e aos MPP.

Resultados: Dos 166 idosos envolvidos no estudo com idade média de 84,54 anos ($\pm 7,6$), 69,9% do sexo feminino, obteve-se uma média de valores do MRCI de 27,03 pontos. Este valor foi considerado elevado, apesar desta escala não possuir um limite máximo de valores. Relativamente aos MPP, os opióides foram identificados como medicamentos de risco nesta população pois dos 10,8% de doentes que consumiam estes fármacos tinham, em média, 33,47

de score do MRCI sendo este valor maior que o anteriormente referido, encontrando-se os doentes ainda mais em risco que os restantes.

Conclusão: O MRCI demonstrou ser um instrumento apropriado para a perceção da complexidade farmoterapêutica dos doentes estudados. É sugerida uma melhor monitorização destes idosos institucionalizados de forma a ser possível a redução da complexidade da farmacoterapia de cada um, assim como a evicção de MPP, como é o caso dos opiáceos, pois estes vão aumentar potencialmente o risco de não-adesão, ou até mesmo levar a uma hospitalização. Torna-se igualmente importante o estudo deste instrumento numa população idosa que não-institucionalizada pois o seguimento dessa população por parte de profissionais de saúde é menor, o que, à semelhança dos doentes institucionalizados, pode aumentar o perigo da não-adesão.

Palavras-Chave: Índice de Complexidade da Farmacoterapia; Medicamentos Potencialmente Perigosos; Geriatria.

Abstract

Introduction: The aging of Developed Countries, specially the one found in Western European countries, such as Portugal, is due to the advances that have occurred in health in recent years. Thus polipharmacy arises inevitably in the elderly population, caused by the comorbidities that eventually emerge, capable of causing difficulties in adherence to certain pharmacotherapeutic treatments. It is important to develop pharmacotherapeutic studies in the geriatric population, as this stands out for its vulnerability to adverse drug reactions (ADRs). The medication regimen complexity index (MRCI) is a validated tool for determining the degree of complexity of medication in the patient study, which consists in the possibility of non-adherence to occur. With this instrument is then possible to deduce if the pharmacotherapy of an elderly is of such complexity that hinders the effectiveness of the treatment due to adherence problems. It is also useful to be combined with MRCI the high-alert medications list from the conceptualized ISMP (Institute for Safe Medication Practices) to identify and possibly remove high risk drugs which may cause serious ADRs that can lead to hospitalization.

Objectives: Determine the average MRCI score and identify high-alert medications in institutionalized elderly; analyze the risk of non-adherence and compare the results with both other studies in the literature.

Methods: A cross-sectional study with 166 older nursing home users at Central Portugal, Aveiro, was done. Participants were individuals aged 65 years or over. Data that included their medications, dosages, and special instructions were collected. Subsequently the data were analysed in the program SPSS to allow a descriptive analysis of population data derived from the values related to the MRCI and the high-alert medications.

Results: Of the 166 seniors enrolled in the study with an average age of 84.5 years (± 7.6), 69.9 % female, we obtained an average MRCI score of 27.03 points. This score was considered high, although this scale does not have a maximum end. For the high-alert medications, opioids were identified as risky drugs in this population, since 10.8% of the patients who used such drugs had an average score of 33.47 MRCI, being this value higher than the above mentioned, these patients are even more at risk than the rest.

Conclusion: The MRCI has proven to be an appropriate tool in the perception of the complexity of the patients analyzed. A better monitoring is suggested to these institutionalized

patients in order to reduce the complexity of their pharmacotherapy. As well as the eviction of high-alert drugs, specially opioids, since these will also increase the risk of non-adherence or even lead to hospitalization. It is important to study this tool in an elderly population that is not institutionalized, as the follow-up of this population by health professionals is less common and this may increase the risk of non-adherence even further.

Key-words: Medication Regimen Complexity Index; High-alert Medications; Elder.

I. Enquadramento Teórico

I. O crescimento da população idosa

No último século registou-se um acentuado aumento da esperança média de vida, derivado ao avanço tecnológico na saúde (Crimmins, Preston e Cohen, 2011). As doenças infecciosas eram a principal causa de morte em todo o mundo há poucas décadas atrás - estas propagavam-se rapidamente e causavam elevadas taxas de mortalidade e morbilidade (WHO Europe, 2015). Apesar de doenças como a malária, tuberculose, HIV/AIDS ainda serem um problema, muitas foram extintas através da implementação de programas de vacinação, de melhoramento do saneamento, de água potável e da drenagem de pântanos. Posteriormente, novos avanços na tecnologia médica fizeram-se manifestar especialmente na diminuição da mortalidade infantil. A par dos avanços tecnológicos, a implementação de estilos de vida saudáveis originou a redução da mortalidade causada por doenças cardiovasculares. Por fim, o acesso generalizado aos cuidados de saúde permitiu a perpetuação do aumento da esperança média de vida ao longo da segunda metade do século XX (Crimmins, Preston e Cohen, 2011; Wilmoth, 2002).

Este aumento, que continuou durante o séc. XXI, especialmente nos chamados países desenvolvidos, está associado a anos de vida sem incapacidade (Heikkinen, 1998). De facto, o envelhecimento populacional é uma das tendências mundiais do século XXI (OMS, 2008). Em Portugal e recorrendo ao Censos 2011, verificou-se um aumento gradual da esperança média de vida ao longo dos anos. Nos últimos 30 anos, a percentagem da população com mais de 65 anos aumentou particularmente de 11,4% para 19,1%, em 2011. Esta faixa etária é já superior às que representam as camadas mais jovens do país, em que 10,8% e 14,9% da população total do país representavam, respectivamente, em 2011, indivíduos com 15-24 anos e 0-14 anos (Censos2011,2011). Este aumento, verificado nestas três últimas décadas, fez com que Portugal se tornasse num dos países Europeus com maior índice de envelhecimento e é apenas ultrapassado pela Alemanha e Itália (Observatório Nacional das Doenças Respiratórias, 2016).

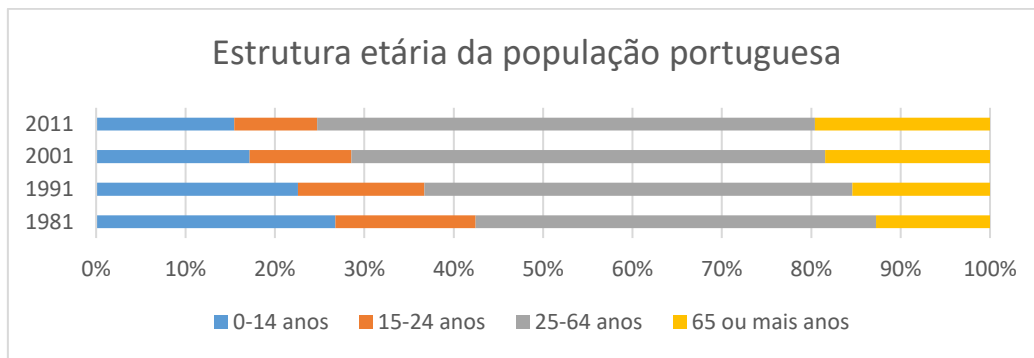


Figura 1 – Estrutura da população residente em Portugal por grupos etários em 1981, 1991, 2001 e 2011 (Censos 2011, 2011).

Associado ao envelhecimento da população surgiram novos tipos de problemas de saúde, mais comuns, na maioria do Mundo, do que as doenças infecciosas previamente referidas (Crimmins, Preston e Cohen, 2011; WHO Europe, 2015). Estes novos tipos de doenças são conhecidos por doenças não-infecciosas e são a principal causa de morte em vários países desenvolvidos, nas quais se englobam: doenças cardíacas, cancros, acidentes vasculares cerebrais, demências, lesões, perda de visão e de audição, diabetes, problemas articulares causados por artrites, doenças ósseas e doenças mentais (WHO Europe, 2015). Estes tipos de doenças, maioritariamente crónicas, traduzem-se em comorbilidades quando coexistem duas ou mais doenças no mesmo indivíduo. Prevê-se que esta situação seja um problema comum nas populações envelhecidas (Marengoni *et al.*, 2008).

Mas o que é afinal uma população envelhecida? Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), nos países desenvolvidos é aceite que a partir dos 65 anos, independentemente do estado de saúde, o indivíduo é considerado idoso (WHO, 2016). Contudo, somente esta definição não é suficiente para a compreensão da fragilidade desta faixa etária tão peculiar. Para isto, necessitamos de perceber os processos de envelhecimento ao nível celular, tecidual e sistémico, de forma a entendermos os meandros da fragilidade da população geriátrica.

2. Processos celulares de longevidade e de envelhecimento

Ao nível celular existem dois processos responsáveis pelo envelhecimento – apoptose e senescência celular – que, paradoxalmente, são processos que oferecem longevidade ao ser vivo, pois eliminam ou impedem a mitose de células com DNA danificado, combatendo problemas como o cancro (Timiras, 2007; Harrison, 2012)).

A senescência celular ocorre como resposta a estímulos biológicos (como o dano cromossomal ou sinais mitogénicos suprafisiológicos) e é responsável pela paragem do crescimento de células mitoticamente competentes (Harrison, 2012). As células mitoticamente competentes são células que mantêm a capacidade de se dividirem, como é o caso dos queratinócitos basais da pele, as células epiteliais que englobam a maioria do trato gastrointestinal, fígado e outros órgão epiteliais, as células endoteliais e do músculo liso do sistema vascular, os linfócitos do sistema hematopoiético, e os fibroblastos que produzem e mantêm o estroma que suporta várias estruturas de órgãos (Timiras, 2007). As células pós-mitóticas, por outro lado, são células que perderam a capacidade de se proliferarem, devido ao seu grau de diferenciação celular, como é o caso dos neurónios e de células diferenciadas do tecido esquelético do músculo cardíaco. A senescência encontra-se limitada a células mitoticamente competentes e é responsável pela perda irreversível na capacidade destas células proliferarem, assemelhando-as assim a células pós-mitóticas, pois permanecem metabolicamente viáveis (Timiras, 2007). No entanto, existem células mitóticas competentes que se encontram num estado de paragem de proliferação reversível, designando-se células quiescentes. As células quiescentes podem iniciar a proliferação caso ocorram estímulos fisiológicos específicos, como é o caso dos hepatócitos (que se encontram geralmente no estado quiescente *in vivo*), contudo são apenas estimulados para se proliferarem caso o fígado sofra danos celulares. A característica mais importante que distingue a quiescência da senescência é a reversibilidade do estado de paragem do crescimento celular (Timiras, 2007). Em termos patológicos, a diferença fundamental entre células mitoticamente competentes e células pós-mitóticas é o seu potencial de originarem o cancro, pois a proliferação celular é essencial para a ocorrência de transformações malignas (Hanahan e Weinberg, 2000). Como a senescência celular trava a proliferação, este processo é um potente mecanismo de supressão de tumores (Hanahan e Weinberg, 2000).

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada

Em termos moleculares, a senescência ocorre através da diminuição dos telómeros de uma célula. Os telómeros são as sequências repetitivas de DNA e proteínas especializadas que formam os chamados *t-loops* e que se encontram nas pontas de cada cromossoma. São responsáveis pela proteção da degradação e da fusão, através de processos de reparação do DNA que, por conseguinte, previnem a perda de informação genética e a instabilidade genómica, evitando uma morte celular precoce ou a uma transformação maligna (Kim Sh, Kaminker e Campisi, 2002; Lange, de, 2002). A diminuição dos telómeros ocorre progressivamente ao longo do ciclo de uma célula, o que por sua vez leva a um aumento da dificuldade na formação dos *t-loops*, inviabilizando o telómero. Os telómeros disfuncionais desencadeiam a senescência, portanto, limitam o número de divisões celulares. A senescência, ao prevenir futuras divisões celulares, como já referido, evita o risco da instabilidade genómica e de uma eventual transformação maligna por parte da célula. Esta disfunção telomérica é na verdade DNA celular danificado que leva à indução de uma resposta de senescência celular que ocorre através da ativação da proteína p53 (*tumor-supressor protein*), capaz de deter a proliferação da célula danificada (Timiras, 2007).

A interrupção da divisão de uma célula pode não se limitar apenas à paragem do seu ciclo celular, como acontece na senescência, pois existe um outro processo celular que pode levar inclusive à morte da célula. A apoptose é um processo altamente orquestrado, programado geneticamente, que permite a morte celular num ambiente controlado (Jin e El-Deiry, 2005; Thompson, 1995). Todas as células possuem a maquinaria intracelular necessária para a morte celular programada, em que este processo pode ser iniciado consoante o tipo de célula, contexto tecidual, presença ou ausência de sinais fisiológicos e a extensão do dano e da disfunção celular (Hall e Guyton, 2016). Tal como a senescência celular, a apoptose possui um reverso - uma baixa frequência em apoptoses pode causar a acumulação de células danificadas e disfuncionais, enquanto que uma alta frequência em apoptoses pode causar atrofia tecidual e uma concomitante degeneração (Timiras, 2007).

Por vezes, a morte celular pode não ser programada pelo organismo. A necrose é um modo alternativo de morte celular que difere da apoptose em vários aspetos e é caracterizada pela tumefação da célula e dos seus organelos, incluindo a mitocôndria. Simultaneamente, as membranas da célula perdem a sua integridade e os constituintes celulares, incluindo vários enzimas corrosivos, vazam para o tecido adjacente. Este derrame danifica frequentemente células contíguas e origina inflamação local por exsudação. Como tal, ao contrário da apoptose, a morte de uma célula necrótica é caótica e geralmente prejudicial para os tecidos

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada onde ocorre (Jin e El-Deiry, 2005; Kroemer, Dallaporta e Resche-Rigon, 1998). A necrose normalmente sucede na presença de estímulos altamente nocivos, como é o caso de citotóxicos, hipertermia, hipoxia, envenenamento metabólico ou por trauma direto celular ou tecidual (Hall e Guyton, 2016).

Posto tudo isto, de que forma é que a senescência celular e a apoptose contribuem para o envelhecimento de um organismo? Embora não exista uma resposta precisa a esta questão, existem evidências que sugerem que ambos os processos possam contribuir direta e indiretamente para o envelhecimento de fenótipos (Timiras, 2007).

Quando ocorre senescência numa célula, esta adquire novas funções que incluem a secreção de moléculas que podem corroer a estrutura e a integridade de tecidos, caso esta exposição seja crónica. Ironicamente, é possível assumir que os fatores segregados por células senescentes podem contribuir para patologias relacionadas com a idade, por exemplo: fibroblastos senescentes do tecido conjuntivo segregam moléculas que incluem proteases, citocinas inflamatórias e fatores de crescimento (Campisi, 2003, 2005) que diretamente (proteases) e indiretamente (estimulação da inflamação) danificam a estrutura do tecido; e os fatores de crescimento segregados por estas células podem chegar a estimular o crescimento de células mutantes neoplásicas (Campisi, 2003, 1997; Chang *et al.*, 2000; Krtolica *et al.*, 2001; Rinehart e Torti, 1997). Para além das células que expressam marcadores senescentes aumentarem com a idade em vários tecidos (Dimri *et al.*, 1995; Herbig *et al.*, 2006; Hjelmeland *et al.*, 1999; Melk *et al.*, 2003; Paradis *et al.*, 2001; Ressler *et al.*, 2006), foram também encontradas, em recentes estudos, em locais de patologias relacionadas com o envelhecimento, como a hiperplasia benigna da próstata, aterosclerose, osteoartrose, e fibrose renal (Castro *et al.*, 2003; Ding *et al.*, 2001; Price *et al.*, 2002; Vasile *et al.*, 2001). Por último, existem evidências que sugerem que as células estaminais do cérebro, medula óssea e pâncreas do rato sofrem uma paragem no seu crescimento mediada pelo fator p16, em que o envelhecimento deste animal é acompanhado por um aumento da frequência deste evento (Janzen *et al.*, 2006; Krishnamurthy *et al.*, 2006). Esta senescência das células estaminais parece ser responsável pela diminuição da neurogénese, hematopoiese e pelo desenvolvimento da diabetes associados à idade. Deste modo, a senescência celular pode também contribuir para o envelhecimento ao prevenir a proliferação de células progenitoras ou estaminais (Beausejour e Campisi, 2006; Krtolica, 2005).

Processos responsáveis pela morte celular, como é o caso da apoptose, também podem ter efeitos prejudiciais para o organismo e podem contribuir para os seus sinais de

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada envelhecimento. A morte celular de células pós-mitóticas é a mais prejudicial por razões óbvias, considerando que estas células não são prontamente substituídas (Timiras, 2007). Algumas células pós-mitóticas do cérebro ou do músculo esquelético podem ser substituídas através do recrutamento de células estaminais ou progenitoras. No entanto, essas células aparentam possuir uma vida útil de replicação finita que eventualmente se pode esgotar, derivado a disfunções de telómeros, expressão do fator p16 induzida pelo stress, ou por outros mecanismos que originam a senescência celular (Janzen *et al.*, 2006; Krishnamurthy *et al.*, 2006; Molofsky *et al.*, 2006). Para além disto, o tecido de organismos envelhecidos compromete o recrutamento de células estaminais (Conboy *et al.*, 2005), o que significa que a morte celular acaba por esgotar, eventualmente, tecidos constituídos por células pós mitóticas (Timiras, 2007). A apoptose e a necrose foram observadas em várias patologias relacionadas com a idade, como é o caso da sarcopenia e do Alzheimer (Fadeel, Orrenius e Zhivotovsky, 1999; Martin, 2001; Rao e Bredesen, 2004). Tanto a apoptose como a necrose podem aumentar com a idade, devido ao aumento dos níveis oxidativos, ou de outras formas de dano celular ou tecidual. A apoptose pode beneficiar organismos mais jovens por eliminar células disfuncionais ou danificadas com eficiência; com o avançar da idade, no entanto, as reservas celulares podem-se esgotar de tal forma que a perda de células conduz à atrofia ou degeneração do tecido (Timiras, 2007). Ao contrário das células pós-mitóticas, existem evidências que sugerem que a apoptose pode tornar-se menos eficiente nalguns tecidos de células mitoticamente competentes, com o avançar da idade (Warner, Fernandes e Wang, 1995), apesar das causas desta mudança serem ainda desconhecidas. Este fator leva a um aumento do nível de células disfuncionais ou danificadas com o envelhecimento. Contudo, a restrição calórica, que aumenta a esperança de vida de várias espécies (Masoro, 2000), aumenta a taxa basal de apoptoses em tecidos de certos animais – o que pode explicar o atraso de determinadas doenças relacionadas com a idade, incluindo o cancro (Warner, Fernandes e Wang, 1995).

2.1. Alterações no Sistema Nervoso Central

Derivado às alterações celulares e teciduais que ocorrem ao longo da idade, os sistemas orgânicos sofrem, por consequência, alterações estruturais, biológicas, metabólicas e circulatórias.

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada

O envelhecimento do Sistema Nervoso Central (SNC) era caracterizado no início do séc. XX como uma progressiva e inevitável deterioração da sua estrutura, bioquímica e função (Hallbergson, Gnatenco e Peterson, 2003). Contudo, atualmente, considera-se que o cérebro de um idoso pode persistir com as suas funções intactas, através de processos adaptativos, compensatórios e de aprendizagem que ocorrem ao longo dos anos (Berchtold *et al.*, 2005; Eriksson *et al.*, 1998). De facto, considera-se que uma das excelentes propriedades do SNC é a sua “plasticidade”, ou seja, a sua capacidade de se moldar, formar ou ser influenciado por estímulos (internos e/ou externos), bem como recuperar e aprender em relação ao dano causado por lesões (Hall e Guyton, 2016).

Em termos estruturais, o peso, tamanho, volume e metabolismo de um cérebro de um adulto não difere significativamente de um cérebro de um idoso saudável (Loessner *et al.*, 1995). A diminuição de cerca de 6% a 11% de peso do cérebro de idosos saudáveis não se traduz numa perda considerável da capacidade mental (Timiras, 2007). O cérebro de um adulto é composto por aproximadamente 10^{12} neurónios e por 10 a 15 vezes esse valor de células da glia. Cada neurónio tem, por média, 10 000 conexões (este valor pode variar até 100 000 conexões) em que o SNC exerce o seu papel principal em comunicar diretamente com os vários sistemas orgânicos (Hall e Guyton, 2016). O envelhecimento leva a perda de neurónios em áreas discretas que podem variar de indivíduo para indivíduo (Long *et al.*, 1999). O número de neurónios nalgumas áreas do córtex e do cerebelo permanece intacto ao longo do envelhecimento, excepto, talvez, em idades muito avançadas (Sjöbeck, Dahlén e Englund, 1999). Os locais com perda mais frequente de neurónios são o hipocampo, a *substantia nigra*, o *locus caeruleus* e o núcleo basal de Meynert (Timiras, 2007). A perda neuronal pode ser severa em doenças associadas à idade, como é o caso dos neurónios colinérgicos do córtex frontal, do núcleo basal de Meynert e do hipocampo em doentes com a doença de Alzheimer (DA) (Muir, 1997; Harrison, 2012); e de neurónios dopaminérgicos na *substantia nigra* em doentes com a doença de Parkinson (DP) (Sian *et al.*, 1999). Ao contrário da perda neuronal, é observada uma gliose com o envelhecimento na maioria das áreas cerebrais (Harrison, 2012). A gliose é uma resposta natural ao dano cerebral em qualquer idade do indivíduo e pode representar uma resposta protetora e compensatória no comprometimento neuronal, metabólico e funcional. O número de células da microglia permanece inalterada, excepto na presença de inflamação, como é suposto acontecer (Timiras, 2007).

A organização normal das redes neuronais é mantida em idosos saudáveis, mas em alguns idosos o número de dendrites pode ser menor e esta redução é normalmente designada por

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada “desnudação” dos neurónios. A perda de dendrites traduz-se numa falha de comunicação interneuronal que pode levar à isolamento total dos neurónios em causa (McDonald, 2013). Com a redução do número de dendrites, ocorre uma perda de sinapses, que leva a uma alteração dos padrões da neurotransmissão e a comunicação do SNC fica debilitada. Contudo, através da chamada plasticidade cerebral, pode ocorrer em várias áreas cerebrais um aumento de densidade e de tamanho das dendrites, incluindo as existentes no córtex cerebral, até mesmo em idosos com 70 ou mais anos (Flood *et al.*, 1985). Portanto, em situações normais de envelhecimento, derivado a vários estímulos, a perda de dendrites pode ser seguida por uma lenta renovação das mesmas, enquanto que em doenças como a demência, a perda de dendrites é severa e progressiva (Paola, 2007) (Harrison, 2012). A sinaptogenese reativa, que corresponde a uma reação compensatória que ocorre na presença de dano ou perda neuronal, é caracterizada por um aumento de contatos sinápticos providenciados pelos neurónios vizinhos, diminui com a idade (Cotman, 1999). Um SNC relativamente debilitado num idoso pode ser a consequência de uma hipoconectividade neuronal e de um aumento de rigidez, que leva a uma diminuição da complexidade do SNC e à diminuição da sua plasticidade em todos os seus processos cerebrais (Lipsitz e Goldberger, 1992). Existem várias outras alterações prejudiciais que podem ocorrer no cérebro ao longo do envelhecimento, que variam consideravelmente entre os indivíduos, como é o caso de alterações nos axónios que podem contribuir para a disrupção do circuito neuronal (desmielinização, inchaço axonal, alteração no número de neurofilamentos e neurotubulos); alterações que ocorrem com o envelhecimento no citoesqueleto neuronal; a acumulação de substâncias amilóides; alterações na composição e volume do fluido cerebrospinal.

Em relação à perda de células e de ligações sinápticas, esta está associada a uma patologia celular. Neste caso, num cérebro envelhecido, este fenómeno ocorre de forma discreta em determinadas áreas, como é o caso de pequenas partes do hipocampo. Porém na presença de doenças neurodegenerativas, como a DA e a DP, esta patologia é extensa (Lantos e Papp, 1994). As alterações patológicas com teor degenerativo que ocorrem podem ser divididas em três grupos, consoante os seus diferentes mecanismos (Harrison, 2012):

- Acumulação intracelular de inclusões anormais, como é o caso das proteínas amilóides, corpos de Lewy, melanina, lipofuscina (pigmento “da idade” que normalmente se encontra em células com elevada longevidade), e novos neurofibrilares;
- Acumulação extracelular de proteínas amilóides nas placas senis e nos vasos sanguíneos cerebrais circundantes; de ubiquitina; e proteínas *tau* hiperfosforiladas;

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada

- Alterações vasculares (aterosclerose) que podem induzir hemorragias ou até mesmo um acidente vascular cerebral (AVC) como consequência da ruptura ou obstrução dos vasos sanguíneos.

O processamento da informação no SNC obriga a que os neurónios comuniquem uns com os outros, ou com células-alvo. A transmissão química necessita de uma panóplia de eventos que com o avançar da idade são ligeiramente alterados. Num idoso saudável, o nível e número de neurotransmissões, a afinidade para com o receptor, e a atividade das suas enzimas sofrem algumas mudanças restritas a específicas estruturas cerebrais e a sistemas de neurotransmissão particulares (McDonald, 2013). No entanto, na presença de algumas doenças, ocorre uma aparente perda de uma ou várias neurotransmissões e de funções cerebrais anormais, como por exemplo o défice de dopamina na via nigroestriatal, que está associado à DP, enquanto que o défice de acetilcolina no núcleo basal de Meynert, que se encontra associado à DA (Harrison, 2012).

Para além das alterações celulares e bioquímicas referidas, também ocorrem alterações metabólicas e circulatórias com o avançar da idade (Timiras, 2007):

- Diminuição no conteúdo cerebral de água intra e extracelular (como igualmente nos restantes órgãos), no entanto a distribuição de eletrólitos permanece inalterada;
- Diminuição do conteúdo e da síntese proteica, que se encontra possivelmente associada a um lento *turnover* (renovação celular), a um aumento da oxidação de proteínas e da sua consequente glicosilação, um aumento da complexidade das moléculas de RNA, a um aumento (talvez associado à gliose) do conteúdo de DNA, e uma acumulação de proteínas dentro e fora dos neurónios;
- Diminuição da síntese lipídica, diminuição dos fosfolípidos membranares derivada a um aumento da variabilidade na estrutura de substratos lipídicos (as alterações dos lípidos membranares modificam a fluidez da membrana, concomitantemente, a condução nervosa e a ligação aos receptores);
- Alterações circulatórias inicialmente devido à aterosclerose (acumulação de ateromas) e devido a um menor débito cardíaco, em que ocorre uma redução progressiva do fluxo sanguíneo e uma concomitante diminuição na captação de oxigénio e glucose, que leva a uma diminuição no metabolismo energético.

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada. Apesar da integridade do SNC se manter estável em vários idosos, devido à sua plasticidade, existe um aumento da incidência de distúrbios mentais e neurológicos em idosos entre os 75 e os 85 anos. É considerado um aumento da incidência de doenças do SNC nesta faixa etária, devido ao facto das células senescentes originarem um meio favorável para este acontecimento. As perturbações da memória, sono, inteligência, força, sensações (incluindo audição e visão), equilíbrio e coordenação ocorrem com maior frequência na faixa etária dos 75 e 85 anos e são as causadoras de 90% da dependência deste grupo etário em países como os Estados Unidos da América (Timiras, 2007).

2.2. Alterações no Sistema Endócrino

O sistema endócrino é responsável por respostas fisiológicas a estímulos ambientais, para promover a sobrevivência e a reprodução de um indivíduo (Hall e Guyton, 2016). Como o envelhecimento traz, frequentemente, uma diminuição nas funções fisiológicas, isto também é verificado no sistema endócrino (SE), em que ocorre (Harrison, 2012):

- Uma diminuição na capacidade de adaptação a necessidades internas e externas, especialmente sob condições de *stress*;
- Uma deterioração da função reprodutiva no homem e uma supressão da reprodução na mulher.

Na literatura é considerado que as alterações hormonais do SE influenciam os decréscimos funcionais, deficiências fisiológicas, doenças em idosos, e a duração da vida de um indivíduo (Timiras, 2007). A ampla distribuição, diversidade e multiplicidade de hormonas que actuam como mediadores químicos no organismo, comprovam a importância do papel na regulação das funções corporais representado pelo SE. As hormonas do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA) são então as grandes responsáveis da relevância do papel do SE, pois tornam possível a comunicação entre células e o meio que as envolve. O hipotálamo, situado no mesencéfalo, desempenha um papel importante na regulação de vários processos complexos, como é o caso das funções metabólicas, autonómicas e endócrinas; a hipófise segrega várias hormonas que estimulam alvos periféricos, sendo estas outras glândulas endócrinas ou órgãos ou tecidos específicos (a localização da hipófise, que se encontra nas imediações do hipotálamo, torna-a num intermediário entre o sistema nervoso e endócrino); as glândulas

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada

suprarrenais (ou adrenais) regulam determinados aspetos das funções metabólicas, nervosas e imunitárias do organismo, sendo estas extremamente importantes na regulação homeostática (Hall e Guyton, 2016). Como todas as glândulas endócrinas, as suprarrenais e a hipófise não atuam de forma isolada, são dependentes de sinais neuroendócrinos que frequentemente são iniciados pelo hipotálamo. Com o envelhecimento, as glândulas endócrinas também são dependentes do estado de funcionalidade das células-alvo e as mudanças nas funções do SE podem depender de alterações numa única glândula endócrina, de várias glândulas endócrinas em simultâneo, de outros sistemas corporais (sistema nervoso, imunitário, cardiovascular, etc...), da composição corporal e do seu metabolismo, e/ou de das respostas moleculares e celulares das células e tecidos-alvo. Com o avançar da idade, podem-se identificar alterações em todos os níveis do sistema endócrino (Timiras, 2007):

- Nas glândulas endócrinas geralmente ocorre uma perda de peso associado a atrofia, fibrose e alterações vasculares que podem ocorrer na maioria das glândulas com ou sem a presença de tumores (adenomas);
- Em condições basais, as hormonas do plasma sanguíneo (hormonas ativas biologicamente livres ou hormonas ligadas a proteínas do plasma) não são alteradas em idosos saudáveis, apesar de algumas (como é o caso das hormonas sexuais) diminuírem significativamente;
- A libertação de hormonas depende de estímulos nervosos e do meio, bem como do *feedback* positivo e negativo de hormonas da circulação sanguínea; algumas hormonas atuam exclusivamente num tipo de células-alvo, enquanto que outras atuam em vários tipos de células-alvo e por vários mecanismos, inclusive, a mesma hormona pode possuir diferentes ações em tecidos diferentes. Tudo isto pode ficar alterado, pois com o envelhecimento uma de várias ações hormonais ou um dos vários tecidos ou células-alvo pode ser seletivamente afetado, enquanto que outras ações e células ou tecidos-alvo são preservados.
- As taxas de secreção e de eliminação hormonal, por norma, diminuem, no entanto não se sabe se estes fatores alteram os níveis de equilíbrio de hormonas plasmáticas;
- Os recetores, localizados nas células-alvo, são mediadores de ações hormonais específicas em células particulares e o seu número pode aumentar ou diminuir, consoante os estímulos existentes. Com o envelhecimento, a ligação ao recetor e as respostas intracelulares podem variar dependendo da hormona e da célula-alvo.

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada

As glândulas suprarrenais compostas internamente por uma medula e externamente por um córtex segregam catecolaminas que correspondem a grupos amina derivados de aminoácidos de tirosina. O córtex suprarrenal segregava vários compostos esteróides derivados do colesterol – os corticóides – que apresentam a mesma estrutura dos ácidos biliares, hormonas do ovário (estrogénio), testosterona e da Vitamina D. Os corticosteróides distinguem-se em três grupos (Hall e Guyton, 2016):

- Glucocorticóides – Neste grupo, o cortisol é o mais segregado;
- Hormonas sexuais – A dehidroepiandrosterona (DHEA) é o principal androgénio suprarrenal. Tanto o cortisol e como a DHEA são segregados na zona *fasciculata* e na zona *reticularis*;
- Mineralocorticóides – Estes são segregados por células da zona *glomerulosa* e a aldosterona é a principal hormona deste grupo.

O envelhecimento provoca algumas alterações estruturais do eixo HHA, como é o caso da já referida perda de peso destas glândulas, mas também são observadas frequentemente formações de nódulos (hiperplasias que ocorrem derivado ao défice de corrente sanguínea fornecida e/ou por consequência da formação de adenomas). As células suprarrenais sofrem várias mudanças, como é o caso da acumulação de grânulos de lipofuscina (pigmento castanho), de alterações conformacionais das mitocôndrias, e do espessamento do tecido conjuntivo. Por estímulo da hormona libertadora de corticotrofina, por parte do hipotálamo, ocorre a segregação da adrenocorticotropina e, por parte da hipófise anterior, ocorre uma libertação concomitante de cortisol (que apresenta um tempo de semivida a oscilar entre os 60 e os 90 minutos e uma proporção no plasma de 10% livre e dos restantes 90% ligados a proteínas plasmáticas). Por norma, o envelhecimento não compromete os níveis plasmáticos de cortisol e da adrenocorticotropina; o ritmo circadiano da libertação da adrenocorticotropina; a libertação do cortisol; as respostas do cortisol e da adrenocorticotropina na presença da hormona libertadora de corticotropina; e o número de recetores glucocorticóides nas células-alvo ou a afinidade destes recetores pelo cortisol (McDonald, 2013). Estudos mais antigos apontavam para uma menor segregação de cortisol no idoso, contudo, esta redução era supostamente compensada pela diminuição taxa de eliminação do mesmo, que permitia a manutenção de níveis plasmáticos normais de cortisol. No entanto, estudos mais recentes indicam que a produção e a eliminação do cortisol são inalteradas se o idoso for saudável (Barton *et al.*, 1993). Todavia, noutros estudos, é descrito um aumento de cortisol plasmático. Estas variações da libertação de cortisol podem dever-se a exposições sob condições de stress,

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada que aumentam a sua libertação em indivíduos idosos (Flood *et al.*, 1967). Ao contrário do cortisol, que permanece em níveis normais e que aumenta em condições de stress, os níveis de esteróides suprarrenais aparentam diminuir com o avançar da idade (Flood *et al.*, 1967), como é o caso da aldosterona e da DHEA. No entanto, a persistência de um balanço normal de eletrólitos no plasma também é verificado nos idosos, apesar da diminuição da aldosterona, comprova-se assim a eficiência dos mecanismos compensatórios, até mesmo em idades mais avançadas (Flood *et al.*, 1967). Verifica-se, em idosos, uma alteração na conservação do sódio na urina, que se deve a defeitos provenientes do eixo renina-angiotensina-aldosterona, mais especificamente devido à redução da aldosterona plasmática e que posteriormente pode reduzir igualmente os níveis plasmáticos de renina (Flood *et al.*, 1967). Os recetores de corticóides também são afetados com o envelhecimento, derivado à senescência, em que normalmente ocorre a redução do seu número em vários órgãos e tecidos-alvo que, posteriormente, diminui a efetividade da resposta suprarrenal ao stress (Timiras, 2007).

A hipófise é responsável pela regulação, através da segregação de hormonas tróficas (estimuladoras), das atividades de vários órgãos endócrinos (córtex suprarrenal, tiroide, etc.) e de outros tecidos-alvo (ossos e músculos, por exemplo) (Hall e Guyton, 2016). A hipófise sofre poucas alterações com o avanço da idade e ainda é incerto se estas afetam a glândula na sua totalidade ou apenas partes específicas da mesma. No lobo anterior, ocorrem poucas mudanças, como é o caso da acumulação de lipofuscina. Porém, a incidência de tumores, especialmente os lactinomas (tumores que segregam prolactina), aumenta com a idade, Já o lobo posterior raramente sofre modificações com o envelhecimento, no humano (Harrison, 2012).

O envelhecimento também está associado a uma diminuição da síntese proteica de massa magra, numa diminuição da formação óssea e a um aumento na adiposidade. A hormona do crescimento (HC) encontra-se envolvida nestas mudanças, devido às suas ações anabólicas e metabólicas (McDonald, 2013). Em indivíduos idosos, ocorre uma diminuição da segregação da HC durante o sono e uma diminuição da sua concentração plasmática durante a noite. Isto deve-se a níveis baixos da hormona libertadora da hormona do crescimento (HLHC) e a altos níveis de somatostatina (Prinz *et al.*, 1983). Os efeitos da HC nas ações anabólicas e no metabolismo dependem dos seus níveis e das interações entre a HC e as somatomedinas (IGF-1 e IGF-2), que correspondem a polipéptidos de fatores de crescimento, libertadas pelo fígado e por outros tecidos quando estimulados pela HC (Prinz *et al.*, 1983).

2.3. Alterações no Sistema Imunitário

O sistema imunitário é incumbido pela enorme tarefa de proteger o nosso organismo de doenças e de corpos estranhos, enquanto se protege a si mesmo de eventuais danos. Para o seu funcionamento são necessários vários fatores hormonais, tipos distintos de células, tecidos e órgãos. O bom funcionamento do sistema imunitário é de extrema importância para a sobrevivência e para o próprio envelhecimento (Cossarizza *et al.*, 1997). As causas de morte nos indivíduos mais idosos envolvem frequentemente doenças infecciosas (como é o caso da pneumonia, *influenza*, gastrite e bronquite), o que sugere que uma falha na imunidade contribui para um aumento da incidência de doenças cujo sistema imunitário foi concebido para nos proteger (Cossarizza *et al.*, 1997). Existem estudos que sugerem que a morte nos idosos é prevista pela alteração de vários CD (*cluster of differentiation* - conjunto de moléculas marcadoras da superfície celular que diferenciam vários tipos de células imunitárias), como o aumento de células CD8 (células citotóxicas/supressoras responsáveis pela morte de células cancerígenas ou infetadas do próprio organismo), e uma diminuição de células CD4 (células *helper* – células T responsáveis pela organização da resposta imunitária) e de células CD19 (células B responsáveis pela resposta hormonal do sistema imunitário). Foi também sugerido que existe um aumento da mortalidade em idosos nos primeiros dois anos após um diagnóstico de linfocitopenia de células CD4 (Pawelec, 2006). É presumido o colapso do sistema imunitário, com o avançar da idade, que é devido a várias alterações que decorrem ao longo do tempo de vida do indivíduo, como é o caso de um aumento na suscetibilidade para o cancro e doenças infecciosas; o aumento dos níveis de autoanticorpos; uma maior incidência de distúrbios autoimunes; a diminuição da produção de anticorpos que combatem agentes externos; uma atividade anormal das células NK (*natural killer* – células que eliminam células infetadas do próprio organismo); a degeneração do timo; e a diminuição da proliferação de linfócitos T (Timiras, 2007).

Contudo, o envelhecimento não é a causa ou o resultado principal da deterioração do sistema imunitário, pois isso depende de vários fatores, como é o caso dos mecanismo de defesa celular, da reparação do DNA, de antioxidantes, da produção de calor, de proteínas de choque e de *stress* e da apoptose (Franceschi *et al.*, 1995). Estes mecanismos de defesa celular dependem de diversas variáveis e acredita-se que os indivíduos centenários são os que melhor representam o seu ótimo funcionamento. Estes mecanismos encontram-se numa constante e

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada complexa modificação, ao longo do envelhecimento, que adaptam o organismo às alterações degenerativas que possam ocorrer ao longo da vida (Hall e Guyton, 2016).

Supostamente, a senescência do sistema imunitário (imunossenescência) implicava uma diminuição generalizada, com o avançar da idade, das respostas imunitárias, o que levava a um aumento de suscetibilidade a infeções e inflamações e a doenças degenerativas, com um aumento na autorreatividade e da frequência da ocorrência de tumores. No entanto, estas considerações foram reformuladas, ao longo do tempo, pois sabe-se que a taxa de envelhecimento e a longevidade, bem como a incidência da grande maioria de doenças associadas à idade com carácter inflamatório, são determinadas por fatores genéticos e ambientais que são capazes de neutralizar o *stress* antigénico e os efeitos destrutivos da produção das espécies reativas de oxigénio (ROS). Os indivíduos que possuem fortes mecanismos de defesa imunitária, com grande eficiência no controlo de reações inflamatórias, podem posteriormente tornarem-se idosos centenários, pois a qualidade e quantidade da carga antigénica, torna-se fator determinante da imunossenescência, da taxa de envelhecimento e da longevidade. A história imunológica de um indivíduo e a duração da sua vida estão então dependentes da flexibilidade do seu sistema imunitário, da carga antigénica presente ao longo da sua vida e do *stress* oxidativo (Timiras, 2007). Os indivíduos centenários saudáveis apresentam um fenótipo que é resultante de uma boa composição genética e de uma estimulação crónica dos seus sistemas imunitários e da remodelação contínua dos seus processos, ao longo das suas vidas (Martinis, De *et al.*, 2005). Portanto, a imunossenescência não é o sinónimo de imunodeterioração. Apesar da capacidade de lidar com a maioria do *stress* imunológico, a diminuição dos níveis basais das funções imunológicas é mantida com o envelhecimento (Ginaldi *et al.*, 1999). Já as alterações na expressão de determinados recetores celulares podem contribuir para uma remodelação de funções imunitárias, característica dos idosos. Deste modo, a imunossenescência representa um novo e único reequilíbrio do sistema imunitário, em que estão implicadas várias alterações na representação e nos fenótipos dos subconjuntos de linfócitos, em que num todo, a imunossenescência, ao longo do tempo, pode ser considerada como um resultado de uma reformulação global, em que o sistema imunitário tenta continuamente encontrar pontos de estabilidade e um ótimo funcionamento (Ginaldi *et al.*, 2001).

Com o avanço da idade, como já referido, podem-se esperar várias alterações ao nível do sistema imunitário, sendo estas distintas de indivíduo para indivíduo e dependentes de fatores

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada genéticos e ambientais. No entanto, existem alterações mais frequentes do que outras, como é o caso (McDonald, 2013):

- Da rede de citocinas – As respostas celulares e hormonais do sistema imunitário são reguladas por citocinas produzidas por células *helper*, conhecidas por células Th₁ e Th₂. As células Th₁ regulam as células CD8 (citotóxicas) e os anticorpos da classe IgG2a, através de citocinas do tipo 1, enquanto que as células Th₂ regulam as células B e os anticorpos das classes IgA, IgE e IgG1, através de citocinas do tipo 2. Com o envelhecimento, existe uma mudança de dominância para as citocinas do tipo 2, de facto, as citocinas do tipo 2 são maioritariamente próinflamatórias e são uma característica do processo de envelhecimento (Sandmand *et al.*, 2002). Isto deve-se ao facto do *stress* antigénico, a que o organismo está sujeito ao longo da sua vida, produzir uma vasta gama de células T memória e um concomitante aumento da sua atividade, existe assim um aumento de células suscetíveis a processos próinflamatórios (Zanni *et al.*, 2003). Verifica-se então, com o envelhecimento, frequentemente, um aumento de células produtoras de citocinas próinflamatórias, como a IL-1, IL-6 e o TNF- α (Sandmand *et al.*, 2002). Um excesso na produção de citocinas IL-6, por exemplo, pode levar às chamadas doenças relacionadas com a idade, como é o caso da artrite reumatoide, osteoporose, aterosclerose e a neoplasia de células B (Harrison, 2012).
- Da imunidade hormonal – Foram observados vários casos, na prática clínica, de processos patológicos que envolvem as células B e a sua produção de anticorpos em idosos, como é o caso da leucemia linfocítica crónica (neoplasia hematológica linfoproliferativa que se caracteriza por uma acumulação progressiva de linfócitos B), o aumento da presença de autoanticorpos, ocorrências frequentes de amiloidogenese, aumento da frequência de doenças infecciosas (especialmente a pneumonia), infeções recorrentes, respostas defeituosas à vacinação. Estas alterações proporcionam um aumento de morbilidade e de mortalidade nos idosos e devem-se à diminuição de células T funcionais e não a uma diminuição intrínseca de células B. A diminuição da resposta hormonal, nos idosos, deve-se a alterações do meio, dos mecanismos estimulatórios e das células B (Timiras, 2007).
- Da produção de imunoglobulinas – O envelhecimento é acompanhado por um aumento de imunoglobulinas (Ig) séricas e por uma diminuição de linfócitos B. Os níveis séricos de IgG e de IgA aumentam com o envelhecimento, enquanto que IgM permanece com níveis “normais”, isto pode ser explicado por um aumento de células B no plasma e nos órgãos, ao invés do sangue periférico; um aumento da duração das

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada células B no plasma e nos seu centros germinativos; um aumento da produção de Igs por cada célula B; e por profundas mudanças na rede das citocinas (Cossarizza *et al.*, 1997; Timiras, 2007).

- Da imunidade inata – A imunidade inata permanece praticamente inalterada com o avanço da idade, contudo, existem alterações na capacidade das células apresentadoras de antígenos (CAA) - que incluem células como os macrófagos, células dendríticas e os neutrófilos - de comunicarem com as células T, devido às limitações do repertório destas células, causadas pela involução do timo, que leva à diminuição de células T *naive* (Timm e Thoman, 1999).
- Das células NK – Estas células encontram-se em maior número nos idosos, devido a uma diminuição das suas capacidades citotóxicas (Ginaldi *et al.*, 1999).
- Dos linfócitos T – Com o avançar da idade, ocorre uma diminuição de células T *naive* e um aumento de células T diferenciadas e de células T memória (Ginaldi *et al.*, 2001). O aumento de células T memória, em relação às células T *naive*, no idoso explica as diferenças imunológicas que ocorrem com o envelhecimento (Ginaldi *et al.*, 1999). Também se sucede, como previamente referido, um aumento de células CD8, capazes de combater células infetadas e cancerígenas. Nos idosos, apesar de existir um maior número de células memória, isto não implica uma resposta imunitária eficiente, pois nem todas as células memória são ativadas na presença de uma infeção, muito por culpa de alterações defeituosas dos mecanismos que regulam a homeostase destas células clonais, como a apoptose. Desta forma, este fenómeno designa-se por senescência replicativa, que conduz a uma exaustão de clones, e leva a uma diminuição de células T específicas a determinados antígenos e a uma diminuição da funcionalidade das células *naive* remanescentes, facilitando a infeção por novos antígenos (McDonald, 2012).

2.4. Alterações no Sistema Cardiovascular e Metabólico

As doenças cardiovasculares continuam a ser a principal causa de morte na Europa, onde Portugal não é exceção (Løgstrup e O’Kelly, 2012; Observatório Nacional das Doenças Respiratórias, 2016). Com o aumento da esperança média de vida ocorre um aumento de suscetibilidade a doenças degenerativas. Portanto, apesar da rápida diminuição da taxa de

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada

mortalidade, a doença cardiovascular associada a uma idade avançada permanece a principal causa de morte em ambos os géneros, ao nível mundial. Contudo, ao longo dos últimos 50 anos, foi registada uma diminuição nas taxas de mortalidade devidas a doenças cardíacas e a AVCs de 56% e 70%, respetivamente (Timiras, 2007). Esta redução deveu-se a um melhor controlo da hipertensão, mudanças nos estilos de vida (dieta e exercício físico), descobertas científicas na compreensão destas doenças, uma melhor assistência médica e à diminuição do tabagismo (Hall e Guyton, 2016). Mas por que razão está associado um aumento do risco cardiovascular com a idade?

Os ajustes contínuos do sistema cardiovascular nas necessidades orgânicas traduzem-se na capacidade de constrição e de relaxamento dos vasos sanguíneos, que levam a um aumento ou diminuição da corrente sanguínea num determinado tecido. A regulação destes mecanismos ocorre segundo o controlo nervoso central e periférico, bem como a partir de agentes locais de um tecido específico. Vários destes sinais de controlo são gerados localmente pelas células endoteliais do tecido vascular que libertam várias substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras (Fonseca, Antunes e Cotrim, 2016). Estas células que proporcionam o revestimento vascular, possuem uma vida útil de 10 ou mais anos, sofrem alterações associadas à idade do indivíduo e estão envolvidas na patogénese da aterosclerose. Com o envelhecimento, a função das células do endotélio vascular sofre modificações que induzem uma alteração da coagulação sanguínea local, em que esta transita de um estado com condições anticoagulantes para um estado prototrombogénico e procoagulante. A proliferação e resposta a fatores de crescimento, por parte das células endoteliais, diminui com o avançar da idade, a migração celular também se encontra diminuída e leva a um aumento da suscetibilidade a lesões no revestimento endotelial e a um maior período de reparação das mesmas (Fonseca, Antunes e Cotrim, 2016).

Uma das consequências mais fatais da aterosclerose envolve as artérias coronárias e designa-se por doença arterial coronária (DAC). Está implícita, nesta doença, uma diminuição da circulação sanguínea e consequente angina de peito e enfarte do miocárdio. É possível, igualmente, a ocorrência de arritmia, devido a uma condução defeituosa dos impulsos elétricos (Gotlieb, 2005). A prevalência da doença cardíaca aumenta com a idade e apresenta uma maior incidência nos homens, no entanto, esta diferença de género desaparece a partir dos 70 anos. As taxas de mortalidade desta doença têm vindo a descer ao longo dos últimos 50 anos, muito devido ao aparecimento de novos fármacos e especialmente a mudanças de estilos de vida. Para além da idade, existem diversos fatores que contribuem para o aumento do risco de

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada doença arterial coronária, como é o caso da predisposição genética, hipertensão, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, tabagismo, obesidade, pouca prática de exercício físico e da personalidade (Timiras, 2007; Harrison, 2012; Løgstrup e O'Kelly, 2012).

Elevados níveis de colesterol (LDL – *Low density lipoprotein* – superior a 130 mg/dl e HDL – *High density lipoprotein* – inferior a 40 mg/dl) e de triglicéridos (>150mg/dl) também contribuem para o aumento do risco da aterosclerose. A LDL, lipoproteína de baixa densidade, possui um papel fundamental no aparecimento da aterosclerose, pois é composta por 50% de colesterol (utilizado para a divisão celular, crescimento celular, reparação das membranas e na formação de hormonas esteroides) na sua forma insolúvel; a HDL, lipoproteína de alta densidade, é composta por 50% de proteínas e por 30% de fosfolípidos e possui um papel importante na proteção da doença cardiovascular (Stampfer *et al.*, 1991). As CM (quilomicras) e os VLDL (lipoproteínas de muito baixa densidade) são compostos por baixa densidade proteica, mas alta densidade de triglicéridos (importante fonte energia celular) (55-95%) e são estas lipoproteínas as responsáveis pelo transporte do colesterol, triglicéridos e fosfolípidos ao longo do plasma e fluido intersticial (Hall e Guyton, 2016; Stampfer *et al.*, 1991). O envelhecimento está associado a um aumento progressivo das concentrações plasmáticas de triglicéridos e de colesterol.

2.5. Alterações no Sistema Respiratório

O sistema respiratório engloba dois processos fundamentais. Um processo externo que consiste na absorção de oxigénio (O_2) do ar atmosférico para os pulmões; o O_2 é transportado pelas células do sangue, tecidos e órgãos por todo o corpo e o dióxido de carbono (CO_2) é removido das células, tecidos e órgãos e é transportado, pelo sangue, para os pulmões para uma simultânea eliminação para o ar atmosférico. O segundo processo é interno e consiste em trocas gasosas ao nível celular, que suportam o metabolismo celular; o CO_2 resultante deste mecanismo é então eliminado, através do transporte pelo sangue até aos pulmões e concomitante eliminação para o ar atmosférico. O sistema respiratório possui um papel preponderante para que estas trocas gasosas internas e externas ocorram (Hall e Guyton, 2016):

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada

- Inicialmente, o ar passa pelas fossas nasais, onde as partículas patogénicas/contaminantes de maiores dimensões são filtradas;
- De seguida, o ar passa pela faringe, onde é aquecido e absorve vapor de água;
- Depois, circula pela traqueia, brônquios e bronquíolos;
- O ar prossegue a sua passagem pelos bronquíolos respiratórios e pelos ductos alveolares até aos alvéolos. Os alvéolos são as unidades funcionais dos pulmões, que asseguram uma troca de ar eficiente do ambiente para o sangue e do sangue para o corpo.

Com o envelhecimento sucedem-se várias alterações nos pulmões, como é o caso do alargamento dos espaços aéreos; diminuição da área de superfície para trocas gasosas; perda de tecido de suporte para as vias aéreas periféricas, que culmina com uma diminuição das taxas de fluxo expiratório e de retração e do concomitante aumento do volume residual; e alterações no sistema de surfactantes (tensioactivos) pulmonares. Contudo, estas alterações são muito variáveis de indivíduo para indivíduo e dependem dos hábitos alimentares, de tabagismo e de exercício de cada um, do ambiente em que nos inserimos (cidade ou campo) e da frequência da ocorrência de infeções respiratórias. O sistema respiratório do ser humano atinge a maturação por volta dos 20 anos de vida e o lento declínio das suas funções inicia-se por volta dos 25 anos (Hall e Guyton). Este declínio de funções deve-se às progressivas mudanças deletérias que ocorrem com a idade nas estruturas respiratórias que englobam os pulmões, a caixa torácica e os músculos respiratórios, bem como os centros respiratórios no SNC. A magnitude destas alterações é mínima comparada com os efeitos produzidos pelas interações constantes do meio ambiente e de outras agressões, como é o caso do tabagismo, infeções respiratórias, poluição, respostas imunes anormais e condições precárias de trabalho e de habitação (Miller e Marty, 2010). Na ausência de doença, nenhuma destas mudanças é suficiente para incapacitar severamente um idoso, no entanto, devido à exposição contínua dos pulmões a estas agressões, as doenças respiratórias (como o cancro, infeções respiratórias e a doença pulmonar obstrutiva crónica – DPOC), são mais prevalentes nos indivíduos idosos. (Miller e Marty, 2010).

Como referido, a arquitetura dos pulmões sofre alterações, com o avançar da idade, associadas com o prejuízo das suas funções. Os pulmões tornam-se mais volumosos e os ductos alveolares e bronquíolos ficam maiores, enquanto que os alvéolos se tornam mais “planos” e “rasos”, derivado à perda dos seus septos. Estas alterações não afetam a capacidade total pulmonar, pois o envelhecimento, por norma, traz uma perda de peso generalizada (menor estatura dos indivíduos) que se traduz numa perda de volume máximo de apenas 10%

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada entre os 20 e os 60 anos (Timiras, 2007). Contudo, a distribuição de ar é alterada com um aumento de ar nos ductos alveolares e uma diminuição de ar nos alvéolos. A superfície alveolar possui cerca de 75 m², aos 30 anos, e diminui 4% por cada década de vida, após os 30 anos. Como a transferência de O₂ para o sangue é mais eficiente através dos alvéolos, do que em relação aos ductos alveolares, uma diminuição no espaço de ar alveolar contribui para a deterioração de uma boa difusão de O₂ dos alvéolos para os capilares pulmonares. O tecido elástico pulmonar, que é abundante e responsável pela capacidade do seu alongamento, vai diminuindo e é lentamente substituído por tecido fibroso, ao longo do envelhecimento. A elasticidade dos pulmões é muito importante e é fulcral quando nos deparamos com doenças como o enfisema, que destrói gradualmente o tecido elástico e leva a uma deficiente ventilação do organismo. Devido ao aumento da rigidez da caixa torácica, associado ao aumento da fadiga de vários músculos esqueléticos, responsáveis pelos mecanismos que englobam a respiração, especialmente durante o exercício físico, o diafragma assume uma ainda maior proporção do esforço mecânico necessário para o aumento da ventilação. É sugerido que com o envelhecimento, a grande maioria dos músculos do ser humano sofram de sarcopenia, portanto, a capacidade dos pulmões de passarem de um estado de repouso para o máximo das suas funções encontra-se fragilizado, em alguns indivíduos idosos, e esta debilidade depende da diminuição da força e da resistência dos músculos respiratórios (Timiras, 2007).

Os volumes e pressões pulmonares alteram-se dramaticamente do nascimento até à morte, com alterações rápidas na infância e adolescência e alterações lentas, mas progressivas, com o avanço da idade. Isto deve-se ao facto do peito se tornar mais rígido (devido à calcificação da cartilagem das costelas) e dos pulmões tornam-se mais distendidos (devido a um ligeiro aumento na capacidade de se alongarem e a uma ligeira diminuição na capacidade de retração), desta forma, o volume pulmonar e a taxa de ventilação diminuem durante o repouso e, especialmente, durante o exercício. A capacidade vital, a partir dos 70 anos, pode diminuir até cerca de 75% dos valores obtidos na adolescência e o volume residual aumentar em cerca de 50% (Timiras, 2007).

A produção do surfactante não parece ser alterada, com o avançar da idade, nos humanos, no entanto, na presença da poluição e de doenças como a asma e a fibrose quística, a quantidade e composição do surfactante sofre alterações (Müller, Seifart e Barth, 1998; Postle *et al.*, 1999; Zhang e Kelsen, 1990).

Nenhum órgão interno é tão diretamente exposto a agressões ambientais como é o caso do pulmão. Assim, a combinação da diminuição da competência pulmonar com a presença

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada constante de infeções e de doenças causadas por alérgenos (como é o caso da obstrução das vias respiratórias relacionada com o tabagismo, a asma e a tuberculose) pode levar ao aparecimento de múltiplas patologias, durante o envelhecimento. Uma das doenças respiratórias mais frequentes em idosos é a DPOC (Lopez e Murray, 1998); outras doenças incluem o cancro pulmonar e infeções pulmonares, e, especialmente, a pneumonia. Enquanto que algumas doenças, como é o caso da bronquite e do enfisema, não são necessariamente uma ameaça à vida, estas representam um peso para o bem-estar dos idosos, no que consta a internamentos, consultas médicas, e um quase contínuo desconforto (Rabe *et al.*, 2007). Do ponto de vista epidemiológico, a proporção de mortes por doenças respiratórias (nos países ocidentais) é mais elevada (aproximadamente 30%) no primeiro ano de vida, e cai (para aproximadamente 5%) na adolescência e na idade adulta. A partir da quinta década de vida, a incidência de doenças respiratórias aumenta constantemente, e aos 85 anos, é responsável por 25% das mortes (Timiras, 2007).

Nos últimos 20 anos, a taxa de mortalidade por doenças respiratórias diminuiu, com a exceção do cancro pulmonar (que continua a aumentar, especialmente em mulheres jovens) e da pneumonia (Timiras, 2007). Contudo, em 2013, as doenças respiratórias em Portugal foram a terceira causa de morte e representaram 15.9% dos óbitos (foram apenas ultrapassadas, neste parâmetro, pelas doenças cardiovasculares – 29.5%, e por tumores malignos – 24.3%) (Observatório Nacional das Doenças Respiratórias, 2016).

2.6. Alterações no Trato Urinário

Como todos os outros sistemas orgânicos, o trato urinário também é afetado pela idade direta ou indiretamente (Lindeman, 1990). Os efeitos diretos podem sentir-se através das alterações ocorridas a nível celular e molecular. Os efeitos indiretos traduzem-se nas alterações metabólicas, cardiovasculares e endócrinas, ocorridas pelo envelhecimento, que afetam os mecanismos da formação e excreção da urina. Os distúrbios que podem ocorrer no trato urinário, associados ao envelhecimento, podem afetar a eliminação dos vários metabólitos gerados pelo organismo, bem como a regulação dos fluídos corporais, do balanço ácido-base e da pressão arterial. Ainda mais, a função renal pode diminuir e afetar a relação entre os rins e substâncias químicas como os fármacos. A redução da função renal com a idade pode alterar a capacidade dos rins de “manusearem” estas substâncias, modificando-se assim a

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada farmacocinética das mesmas, bem como a efetividade terapêutica e os níveis de toxicidade. A relação entre os fármacos e os rins é importante em qualquer idade, no entanto, a fragilidade desta relação em idosos é particularmente perigosa, pois quanto mais fármacos forem prescritos, maior são os perigos da polifarmácia e da toxicidade (Lindeman, 1990).

A função renal pode ser afetada pela idade, contudo, é sempre necessário ter em conta que estas mudanças variam de indivíduo para indivíduo. A função glomerular, que depende da eficiência do fluxo sanguíneo local e da integridade da membrana basal glomerular, parece ser afetada mais cedo e mais agressivamente pela idade, comparativamente com a secreção e absorção tubular. Após os 30 anos, a função renal diminui gradualmente e, por volta dos 85 anos é reduzida para metade, sendo esta atribuída (Fliser, 2005; Hall e Guyton, 2016; Harrison, 2012):

- À perda gradual dos nefrónios;
- À diminuição da atividade metabólica e enzimática das células tubulares;
- Ao aumento da incidência de processos patológicos, como a aterosclerose, que afetam a circulação renal (fator essencial na determinação da competência renal).

A função glomerular é responsável por uma filtração seletiva do plasma, que se designa por filtrado glomerular. A filtração ocorre a 125ml/min num jovem adulto, enquanto que após os 30 anos, a filtração glomerular e o fluxo sanguíneo renal diminuem de forma progressiva e significativa (Fliser, 2005).

Tanto a inulina como a creatinina são utilizadas no cálculo da função glomerular de um indivíduo. A *clearance* da creatinina fornece um índice aceitável da função renal, pois não envolve nenhuma administração de fármacos, o que é muito útil na avaliação da função renal e na determinação da dosagem de medicamentos que são excretados pelos rins (Brunton, 2006). Este método necessita de uma recolha de urina em horários específicos, o que dificulta a sua avaliação nos idosos, para facilitar a determinação da *clearance* da creatinina num indivíduo, esta é feita através de informações relativas ao peso, género, idade e de creatinina sérica, segundo a seguinte fórmula:

$$clearance \text{ da creatinina} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso corporal (em kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (em mg\%)}}$$

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada

Por exemplo, um indivíduo de 20 anos, com uma creatinina sérica de 1mg% e um peso de 72kg, possui uma *clearance* de creatinina de 120mg%, enquanto que um indivíduo com 90 anos, com o mesmo peso corporal e creatinina sérica, possui uma *clearance* de 50mg%, verificando-se uma redução na *clearance* superior a 50%. Estes valores são normalmente 10% menores nas mulheres (Brunton, 2006). No entanto, taxas de filtração de 120 ml/min implicam a filtração para a urina de 7.2L/h, ou 172.8L/dia, contudo, o volume urinário diário é de aproximadamente 1L, portanto, sob condições normais da função glomerular, cerca de 99% do filtrado é reabsorvido, o que implica que apesar da *clearance* diminuir, na maioria dos idosos, pode não ser detetada nenhuma diminuição na função renal em alguns destes indivíduos (Brunton, 2006). A redução com a idade da eliminação urinária da creatinina, está relacionada como a redução da massa corporal magra, portanto, para valores mais realistas, da formula acima referida, foi substituído o peso corporal, por massa magra em kg (Fliser, 2005).

Num adulto normal, a excreção da urina e de eletrólitos segue um padrão específico durante o dia e a noite, com maiores níveis de excreção durante o dia. Esta maior atividade diária permite um menor distúrbio durante o sono, devido à necessidade de urinar, no entanto nos idosos, por causa de alterações no padrão do sono, o ritmo da excreção da urina e de eletrólitos é revertido e ocorre uma maior excreção durante a noite e pode levar à incontinência urinária. Estas modificações podem ser devido a alterações do eixo renina-angiotensina-aldosterona, ou por alterações na libertação de fatores neuroendócrinos (como é o caso de alterações na expressão do recetor da hormona antidiurética; deficiência na produção e segregação da hormona antidiurética; mudanças na produção e função do péptido natriurético atrial, que é segregado pelo coração e é responsável pela estimulação da excreção do sódio na urina, através do aumento da filtração glomerular do sódio) (Timiras, 2007). Posteriormente, e devido a outras alterações, como é o caso de uma modificação no mecanismo do músculo detrusor, de uma alteração fisiológica na bexiga e de uma diminuição da força dos músculos do pavimento pélvico, nas mulheres, e alterações pós-cirúrgicas na próstata, no homem, surge a incontinência (Dias, Parada e Vendeira, 2007; Harrison, 2012). Esta patologia é muito frequente em idosos, especialmente do sexo feminino (Harrison, 2012).

A função tubular, embora não pareça sofrer fortes alterações em indivíduos com mais de 65 anos, pode vir a sofrer, em alguns casos, de problemas que inviabilizam a concentração urinária (ou seja, o controlo fisiológico, na presença da desidratação ou de altos níveis de humidade, de concentrar ou diluir a urina). Portanto, a manutenção de água e de eletrólitos nos idosos é de extrema importância (Beck, 2000).

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada

O ligeiro enfraquecimento da função renal, observado em idosos saudáveis, pode ser agravado pelo aumento da incidência de doenças renais, com o avançar da idade, e pelo aumento da dificuldade da excreção de fármacos pelos rins. A nefrite aguda e a hipertensão maligna são as doenças renais mais frequentes em jovens adultos e são raras em idosos. Os problemas mais comuns na população idosa que afetam a função renal, estão relacionados com os danos induzidos pelas infeções renais, fármacos, químicos, hipertensão ou outros distúrbios como a tuberculose, a nefrite, a diabetes *mellitus*, amiloidoses e problemas na formação e composição do colagénio. Caso estes problemas não sejam prontamente controlados, estes podem levar a disfunções renais ou até mesmo à insuficiência renal mais facilmente do que em jovens indivíduos (Timiras, 2007).

2.7. Alterações no Trato Gastrointestinal e Órgão Anexos

Também o trato gastrointestinal (GI) sofre alterações com o envelhecimento e estas apresentam um forte impacto na longevidade e bem-estar do indivíduo. As mudanças que ocorrem ao nível molecular e celular, no trato GI, afetam especialmente a sua motilidade e secreção de substâncias (Newton, 2004), contudo, o funcionamento do trato GI, na ausência de doenças, é mantido operacional, apesar das alterações sofridas (Pilotto, 2004). Distúrbios e doenças, no trato GI, tornam-se mais frequentes com o avançar da idade. Na clínica geriátrica, cerca de 20% dos idosos possui sintomas e morbidade associados a doenças no trato GI, como é o caso do cancro do colon, que corresponde ao segundo tipo de cancro com maior incidência e mortalidade, a seguir ao cancro dos pulmões, nos Estados Unidos da América (Timiras, 2007).

Tanto o pâncreas, como o fígado, possuem funções endócrinas e exócrinas, também afetadas pela idade (Maddrey, 2005; Schmucker, 2005). Devido às várias funções do fígado, o envelhecimento traz diversas repercussões ao bem-estar do organismo, contudo, nem todas essas funções são afetadas simultaneamente ou com a mesma severidade. A biliar, produzida pelo fígado para uma melhor digestão e absorção dos lípidos, é crucial para os idosos, pois a dieta deste grupo etário costuma ser fraca e pode ser deficiente em elementos essenciais, como é o caso das vitaminas lipossolúveis. A formação da biliar permanece estável em idosos saudáveis. A desintoxicação de várias substâncias químicas e de fármacos, outra função hepática igualmente importante, torna-se progressivamente restritiva, com o avançar da idade, e esta restrição contribui, com o aumento do uso de medicação, para uma maior

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada suscetibilidade a potenciais toxicidades provenientes de medicações incorretas ou excessivas (Timiras, 2007).

O pâncreas endócrino desempenha a função de libertação de hormonas responsáveis pela regulação do metabolismo dos glúcidos, como é o caso da insulina e do glucagon, produzidas nas células dos ilhéus de *langerhans*; e a somatostatina e a pancreatina são responsáveis pela modulação das ações da segregação da insulina e do glucagon (Hall e Guyton, 2016). Com a idade, ocorre uma certa atrofia dos ilhéus de *langerhans*, do pâncreas endócrino, bem como um aumento da incidência de tumores e a presença de compostos amilóides e de grânulos de lipofuscina. Ao contrário das várias atrofias observadas no organismo, os ilhéus tendem a aumentar de tamanho com a idade, especialmente no número de células β , e o teor de insulina produzida por cada uma dessas células também tende a aumentar. Isto ocorre, visto que se trata de um mecanismo compensatório à perda de sensibilidade das restantes células do organismo pela insulina (Reaven *et al.*, 1983). No entanto, existe um aumento de somatostatina nos idosos, o que implica num aumento da ação inibitória na secreção de insulina. Como tal, um aumento do tamanho dos ilhéus de *langerhans* nos idosos, nem sempre se traduz num aumento na produção de insulina. Contudo, nem sempre estas alterações são severas nos idosos, portanto, para o aparecimento de certas doenças como a diabetes tipo 2, são implicados vários fatores, como o tipo de dieta do indivíduo e a sua genética (Reaven *et al.*, 1983). O pâncreas exócrino, responsável pela libertação de enzimas com atividade proteolítica, pode sofrer alterações nos idosos e levar a problemas digestivos e de absorção de substâncias (Brunton, 2006).

A manutenção da função GI com o envelhecimento depende do tipo de dieta de cada indivíduo, das hormonas e de mediadores químicos que influenciam o crescimento GI, a sua atividade secretória e motilidade. O trato GI está frequentemente exposto a várias infeções, portanto o papel do sistema imunitário na prevenção das mesmas é de extrema importância. Contudo, este papel preventivo do sistema imunitário no trato GI era negligenciado, há algumas décadas atrás, pois antes pensava-se que o trato GI era por si só estéril e que problemas como a gastrite crónica eram associados ao envelhecimento (Sutton H. M., 2010). Dos 30 000 genes codificados no genoma humano, mais de 1000 derivam de espécies de bactérias que vivem no trato GI, e estima-se que um terço a metade da população humana é portadora da *Helicobacter pylori* e que uma vez infetados, a maioria das pessoas permanece infetada durante décadas. A infeção pela *H. pylori* está associada a duas doenças inflamatórias, sendo elas a gastrite e a úlcera péptica (Harrison, 2012).

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada

A dieta dos idosos, por norma é fraca muitas vezes devido ao declínio sensorial, especialmente das funções olfativas e gustativas, que levam a um menor consumo de alimentos. No entanto, uma restrição prematura na ingestão calórica pode aumentar a longevidade, como demonstram alguns estudos recentes efetuados em roedores (Timiras, 2007).

É na boca que a comida é misturada com a saliva, mastigada e é impulsionada para o esófago. A mastigação, consiste na quebra dos alimentos em partículas com menores dimensões e é a principal função dos dentes. A saliva secreta a alfa-amilase, uma enzima digestiva que efetua uma ligeira digestão do bolo alimentar e também contém a mucina, que corresponde a uma glicoproteína e é responsável pela lubrificação do bolo alimentar, que facilita a sua passagem pelo esófago até ao estômago (Dodds, Johnson e Yeh, 2005). Com o envelhecimento, os dentes sofrem determinadas alterações, como (Jette, Feldman e Douglass, 1993; Ship *et al.*, 1996):

- Descoloração amarela-acastanhada devido à ação de pigmentos extrínsecos de bebidas, do tabaco e de bactérias da cavidade oral;
- A polpa afasta-se da coroa e o canal radicular torna-se mais estreito e linear;
- A raiz torna-se mais frágil e quebra-se com maior facilidade nas extrações dentárias;
- A camada dos odontoblastos torna-se irregular e descontínua;
- A polpa sofre fibrose e calcificação;
- A mandíbula e os ossos maxilares sofrem processos osteoporóticos, bem como todos os outros ossos;
- O aumento da perda óssea pode resultar na perda de dentes.

A superfície dos dentes envolvidos sofre um desgaste progressivo, ao longo dos anos, devido à mastigação, ao bruxismo, à abrasão e erosão. A recessão das gengivas ocorre em todos os idosos, aumentando-se assim a exposição do dente e, por conseguinte, a probabilidade da acumulação de placa bacteriana é maior. O epitélio da mucosa oral torna-se mais fino e atrófico, as papilas da língua tornam-se também atróficas e levam à perda do paladar. Embora a maioria destas alterações sejam benignas, determinadas mudanças podem levar a situações de xerostomia, que pode ser causada por fortes hábitos tabágicos, atrofia das glândulas salivares, doenças sistémicas (diabetes), ansiedade, depressão, e por medicação (antihipertensores, antihistamínicos, e antidepressivos) (Jette, Feldman e Douglass, 1993; Ship *et al.*, 1996).

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada

A disfagia é frequente nos idosos, e pode resultar da alteração de qualquer um dos componentes da deglutição que corresponde a uma complexa atividade motora que envolve a boca, o esófago e vários nervos do organismo. Portanto, uma simples dessincronização de movimentos, que também está associada ao envelhecimento, pode ser a causa da disfagia. A disfagia associada a outros sintomas como a regurgitação e dor no peito podem levar ao aparecimento do refluxo gastro-esofágico, também muito recorrente nos idosos (Jette, Feldman e Douglass, 1993; Ship *et al.*, 1996).

O estômago e o duodeno, com o envelhecimento, sofrem alterações ao nível das células da mucosa e a secreção do ácido clorídrico e da pepsina diminui. Esta diminuição pode contribuir para uma dificuldade na digestão de alimentos ricos em proteína (como é o caso da carne) e, para além disso, pode ocorrer uma disrupção da barreira da mucosa gástrica (envolvida na proteção da mucosa gástrica do ataque da pepsina e do ácido clorídrico). A perda desta barreira pode-se traduzir numa debilidade do sistema imunitário que resulta na morte e lesão de células da mucosa gástrica e duodenal (Husebye, 2005; Richter, 2000). A produção de enzimas digestivas também sofre mudanças que podem ser devidas a modificações diretas nas células secretoras destas enzimas ou por alteração das hormonas, ou estímulos nervosos responsáveis pela sua formação e libertação, ou até mesmo por uma mudança nos recetores destas hormonas (Jette, Feldman e Douglass, 1993; Ship *et al.*, 1996).

A absorção intestinal depende da integridade da mucosa e pode estar diminuída, por consequência, a absorção de nutrientes encontra-se comprometida. O envelhecimento do intestino implica (Evans *et al.*, 1998):

- Alterações na forma das vilosidades intestinais e das microvilosidades;
- Aumento do colagénio;
- Alterações mitocondriais;
- Alongamento das criptas de *Lieberkühn*;
- Aumento do tempo de replicação das células estaminais das criptas.

No entanto, nem todas estas alterações levam a uma redução na taxa de absorção de nutrientes e de fármacos, pois são modificações mínimas da mucosa intestinal. Para que ocorra um efetiva diminuição da absorção de nutrientes, é necessário que intervenham outros fatores, como (Brunton, 2006):

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada

- Alteração da motilidade das vilosidades, que diminuem a área de contacto da mucosa do intestino com os nutrientes;
- Fornecimento de sangue inadequado no intestino, especialmente devido à aterosclerose que pode ocorrer nos principais vasos intestinais;
- Modificações na permeabilidade da água no intestino.

Apesar da digestão e da motilidade gastrointestinal se encontrarem em condições normais em alguns idosos, ocorre uma redução gradual da absorção de nutrientes, em que o cálcio é o mais afetado (Brunton, 2006).

A obstipação, traduz-se numa diminuição da motilidade do intestino grosso, mas pode ter como etiologia a dieta do indivíduo e a falta de exercício físico. A obstipação é considerada como uma das queixas mais frequentes em idosos, no que diz respeito ao trato GI (Harrison, 2012).

2.8. Alterações Musculares e ao Nível dos Ossos

O sistema músculo-esquelético e o músculo cardíaco, como os restantes sistemas e órgãos, sofrem mudanças durante o crescimento, maturação e envelhecimento. No entanto, o envelhecimento deste sistema tem sido muito menos estudado do que as etapas de crescimento e maturação (Timiras, 2007; Hall e Guyton, 2016).

Comparativamente com outros sistemas, o esqueleto é rígido e durável e exerce as suas tarefas de forma natural, até idades mais avançadas, por resistir bem ao dano e por possuir uma capacidade de autorreparação. De facto, por pior que seja o envelhecimento de um indivíduo, o esqueleto é muito raramente a principal causa de morte. Contudo, os ossos, o maior componente do esqueleto, são sujeitos, como outras partes do corpo, a vários perigos, principalmente a traumatismos, mas também a problemas metabólicos e nutricionais e a várias alterações degenerativas. Enquanto que o envelhecimento do esqueleto é assintomático, o envelhecimento das articulações pode induzir dor de forma considerável e até mesmo incapacitar o indivíduo. A artrite, uma das expressões do envelhecimento das articulações mais comum, encontra-se entre as doenças mais debilitantes nos idosos. O comprometimento funcional e a dor resultante do envelhecimento normal ou patológico das articulações, limita

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada a mobilidade dos idosos, o que dificulta, assim, a sua capacidade em cuidarem de si e de serem independentes. A perda da mobilidade contribui para o declínio da competência de outros sistemas, como é o caso do sistema circulatório, por inexistência de estímulos físicos para uma maior nutrição dos tecidos e até mesmo dos ossos (Hall e Guyton, 2016). Algumas patologias das articulações iniciam-se cedo nos indivíduos, mas apresentam uma maior incidência em idades mais avançadas. A prevalência da artrite reumatoide em indivíduos com menos de 30 anos é inferior a 1%, e após os 30 anos, esta incidência pode aumentar de 1% a 3% por década, chegando a 8% aos 50 anos e 11% aos 60. A osteoartrite, outra doença das articulações associada ao envelhecimento, ocorre em idades ainda mais avançadas, afeta 85% da população entre os 70 e os 79 anos e é uma das principais causas de invalidez e pode chegar a limitar os indivíduos afetados a uma cadeira de rodas ou até mesmo ao internamento numa cama (Timiras, 2007).

O estudo de processos de envelhecimento no músculo é dificultado pelo facto das fibras musculares não constituírem um tecido homogêneo (por exemplo, o músculo esquelético é diferente do cardíaco) e, adicionalmente, o estado desse mesmo tecido depende de vários fatores (nutrição, controlo nervoso e hormonal). Para além disso, o declínio característico da performance muscular com a idade é muito variável e pode não ser causado exclusivamente por alterações do envelhecimento nas fibras musculares, como pode ser afetado pelo envelhecimento de outros sistemas orgânicos (nervoso, vascular e endócrino, por exemplo) (Timiras, 2007).

O esqueleto corresponde à parte mais pesada e duradora do organismo e providencia a sua estrutura corporal. A manutenção da estrutura e função óssea engloba dois processos dinâmicos que consistem na regulação da massa óssea, através da reabsorção óssea (por parte dos osteoclastos) e da formação de nova massa óssea (por parte dos osteoblastos). O osso é uma forma especial de tecido conjuntivo composto por cristais microscópicos de fosfato de cálcio, que se encontram numa matriz extracelular constituída por 80 a 90% de colagénio e por 10 a 15% de várias proteínas (especialmente glicoproteínas) (Clarke, 2008). Os proteoglicanos, complexos proteicos e polissacáridos de alto peso molecular, formam a substância fundamental na matriz extracelular de tecido conjuntivo ósseo e funcionam como lubrificantes e elementos de suporte da matriz. O cálcio do osso deriva do cálcio livre que circula no sangue do organismo. De facto, os níveis de calcemia dependem, especialmente, da quantidade de cálcio que é absorvido pelo trato GI e da sua taxa de excreção por parte dos rins. A formação de novo osso é promovida pela estimulação dos osteoblastos, ou pela inibição

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada da reabsorção óssea, osteólise, através da inibição da atividade dos osteoclastos. Apesar de ambos os osteoblastos e osteoclastos estarem envolvidos na remodelação óssea, os osteócitos são responsáveis pela manutenção da função óssea e fazem parte da maquinaria defensiva da integridade da estrutura óssea. Os osteócitos são as células ósseas mais numerosas e com maior longevidade e são responsáveis pela sinalização da ocorrência da deformação óssea que leva à adaptação do osso, através da remodelação do tamanho, forma e força óssea (Clarke, 2008). A morte dos osteócitos, por apoptose, na deficiência de estrogénio, na terapia com corticosteróides, e no envelhecimento está associada à perda da força óssea, que ocorre antes da própria perda da massa óssea. O número de osteócitos que sofrem apoptose pode, posteriormente, informar os osteoclastos acerca dos locais que necessitam de reabsorção óssea, no entanto, a perda de osso, associada a um envelhecimento normal, é mínima. Portanto, a taxa de perda ou de formação óssea dependem mais da velocidade da taxa de remodelação óssea do que das mudanças que ocorrem nas unidades celulares do esqueleto. A perda da massa óssea parece ter início entre os 18 e os 30 anos, sendo este um processo lento, por que a remodelação óssea é também um processo bastante lento (Clarke, 2008).

Uma circulação adequada de cálcio é vital para a manutenção da massa óssea (Clarke, 2008). A regulação entre a quantidade de cálcio do sangue e de cálcio nos ossos depende da atividade da hormona paratormona (PTH) (responsável pelo aumento da reabsorção óssea), que é libertada pela tiróide, e por outros fatores que atuam no cálcio dos tecidos e células (Timiras, 2007). O cálcio possui várias funções vitais e é conhecido como um “regulador universal” (Rubin, Rubin e Jacobs, 2006; Tepperman, Soper e Chang, 2005), pois, para além das suas funções na estrutura óssea, o cálcio é capaz de regular várias funções importantes para o organismo (responsável pela regulação do movimento, excitabilidade, secreção, fagocitose e reprodução celular, e é um intermediário do metabolismo e da respiração). No entanto, pouco se sabe acerca das alterações sofridas pelo cálcio ao longo do envelhecimento. Contudo, sabe-se que à medida do envelhecimento do organismo é aconselhado uma maior suplementação de cálcio e de vitamina D3 (que permite uma melhor absorção do cálcio), pois muito devido à diminuição da absorção que ocorre ao nível do trato GI, como referido anteriormente.

O peso corporal está relacionado com a massa óssea, portanto um baixo peso corporal está normalmente associado a uma baixa massa óssea, o que aumenta o risco de fraturas (Brunton, 2006; Harrison, 2012). Por outro lado, a obesidade está associada a um aumento na massa corporal e a uma diminuição da perda de massa óssea, em que existe um ganho na massa óssea

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada que, apesar de mínimo, diminui o risco de osteoporose nos obesos. Estudos epidemiológicos, em idosos com mais de 70 anos, indicam que a perda de peso (voluntária ou involuntária) nesta faixa etária pode prever uma perda óssea ou um aumento da incidência da osteoporose. Dada a importância das hormonas sexuais no crescimento e à manutenção da massa óssea, a perda óssea inicia-se mais tarde nos homens do que nas mulheres, talvez pelo facto do nível das hormonas esteróides no homens ser superior ao verificado nas mulheres, até aos 65 e os 70 anos (Timiras, 2007).

As articulações compreendem a junção entre dois ou mais ossos e contribuem para a promoção do movimento e locomoção do esqueleto. A maior prevalência das mudanças sofridas pelas articulações, nos idosos, é traduzida por um aumento da frequência de certos distúrbios que começam a aparecer em idades mais avançadas; e pelos efeitos cumulativos das doenças articulares que se fazem sentir com o avançar dos anos do indivíduo, que mais tarde originam doenças crónicas. Por volta dos 65 anos, cerca de 80% dessa população possui um ou mais distúrbios articulares. Para além das mudanças nas articulações sofridas pelo envelhecimento, problemas como outras doenças, uma menor motivação, a fragilidade e a isolamento social, afetam o controlo e o resultado destes distúrbios. Os problemas nas articulações, associados ao envelhecimento, devem-se principalmente a distúrbios ao nível do colagénio, ao nível vascular e ao nível autoimunitário, que enfraquecem o tecido conjuntivo articular, o que leva à sua progressiva deterioração com o avançar do tempo. Entre estes distúrbios, a gota e a osteoartrite são os mais frequentes nos idosos (Timiras, 2007).

Os músculos são responsáveis pela geração da força e pela execução de trabalho mecânico, através da conversão da energia química em energia mecânica. A força muscular é necessária para a manutenção da integridade estrutural, a manutenção da postura, locomoção, respiração, digestão e para a maioria das restantes funções do organismo. A força muscular tem o seu pico entre os 20 e os 30 anos e o seu declínio é progressivo com o aumento da idade, independentemente do grupo de músculos afetados. Contudo, existe uma grande variabilidade nestes grupos com o envelhecimento, por exemplo, o diafragma permanece ativo durante toda a vida e sofre poucas mudanças, no entanto, o músculo solear (das pernas) encontra-se quase inativo em idosos com pouca mobilidade e apresenta uma acentuada diminuição da sua força com o envelhecimento. Os estilos de vida, o sedentarismo ou a atividade, podem exacerbar ou atrasar respectivamente os efeitos do envelhecimento nos músculos. É possível aumentar a força do músculo esquelético (velocidade e força de contração) através do seu treino físico, até mesmo nos idosos. O treino da força muscular ajuda a prevenir a perda de

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada
massa muscular, a perda de massa óssea e melhora a estabilidade das articulações. Os treinos de resistência ajudam a manter a função cardiovascular, melhoram a capacidade de execução de novos exercícios físicos e reduzem o risco da doença cardíaca, da diabetes e de alguns tipos de cancro (Timiras, 2007).

2.9. Alterações Dermatológicas

A pele é o maior órgão do organismo e, normalmente, nenhum dos restantes órgãos do ser humano sofrem tantas manifestações, com o avançar dos anos, como é o caso da pele. O desenvolvimento de cabelos brancos e das rugas representam evidências irrefutáveis da passagem do tempo nos indivíduos (Hall e Guyton, 2016). Existem diversos fatores que contribuem para o envelhecimento da pele e do cabelo, sendo eles intrínsecos, como é o caso da genética de cada indivíduo e fatores ambientais que agredem constantemente a pele, como é o caso da exposição solar. As alterações ocorridas envolvem várias células, glândulas e tecido conjuntivo (neste caso, o colagénio da pele) (Grewe, 2001; Ma *et al.*, 2001; Rijken *et al.*, 2006; Yaar e Gilchrest, 2001; Yaar *et al.*, 1992; Zouboulis e Boschnakow, 2001). Mais de metade dos indivíduos com mais de 65 anos possuem, pelo menos, um problema dermatológico que necessita de observação médica e cerca de um terço desta população possui mais do que um problema dermatológico (Timiras, 2007). As alterações intrínsecas que ocorrem no organismo, tornam a pele mais vulnerável às ameaças externas, deste modo, é expectável que os idosos tenham mais problemas de pele do que os restantes grupos etários (Theodosat *et al.*, 2001).

A pele representa cerca de 16% de todo o peso corporal e faz parte do tegumento, que cobre todo o corpo e que engloba, para além da pele, as unhas, o cabelo e vários tipos de glândulas que se apresentam como órgãos acessórios da pele. A pele apresenta as restantes funções (Hall e Guyton, 2016):

- Estabelece uma barreira que rejeita substâncias prejudiciais para o organismo;
- Previne a perda de água e regula o balanço de água e de eletrólitos;
- Desempenha um papel no controlo da temperatura corporal;
- Repara-se facilmente;

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada

- Recebe estímulos sensoriais: pressão, tacto, temperatura e dor;
- Excreta produtos residuais através das glândulas sudoríparas;
- Segrega produtos especiais como o leite das glândulas mamárias;
- Funciona como uma fábrica biológica na síntese, no processamento, e no metabolismo de um grande número de substâncias (proteínas estruturais, lípidos e polissacáridos);
- Representa uma parte integral dos sistemas imunitário, nervoso e endócrino.

A pele é composta pela epiderme e pela derme e ambas estas camadas sofrem alterações com o avançar dos anos. A epiderme torna-se seca e rugosa, provavelmente devido a uma diminuição da humidade no estrato córneo (camada mais externa da epiderme), ou a um aumento da área superficial das células da epiderme. O processo de secagem da pele ainda se encontra muito pouco estudado, mas pensa-se que esteja associado à diminuição dos lípidos epidérmicos e a anormalidades na síntese do colesterol. A formação de neoplasmas (exacerbação do tamanho da epiderme, neste caso) benignos e malignos também é muito frequente ocorrer nos idosos e a exposição crónica aos raios ultravioleta (UV) é uma das principais causas deste problema, juntamente com as alterações intrínsecas das células basais da epiderme. Também ocorre uma diminuição de 50% na renovação das células da epiderme entre os 30 e os 70 anos, o que implica que as células basais demorem mais tempo a serem substituídas e levem mais tempo a alcançarem o estrato córneo, e a sofrerem a característica esfoliação, o que faz com que ocorra uma exposição das células epidérmicas a substâncias potencialmente carcinogénicas, contribuindo para um aumento da incidência do cancro cutâneo; simultaneamente, o processo de cicatrização também fica mais lento. O número de melanócitos também diminui com a idade, cerca de 8% a 20% por década, após os 30 anos. Esta redução em melanócitos leva a uma pigmentação irregular, especialmente nas áreas constantemente expostas ao sol e a uma incapacidade em obterem um maior tom no bronzeado. A melanina protege o homem dos raios UV e como os idosos possuem menos melanócitos, ficam mais desprotegidos à radiação solar. O número das células de *Langerhans* também diminui e esta alteração contribui para o declínio da resposta imunitária mediada por células (Elias *et al.*, 1995). Tanto a redução dos melanócitos e das células imunitárias aumentam a probabilidade do aparecimento de tumores (Sachs, Marghoob e Halpern, 2001).

A derme dos idosos apresenta uma menor densidade e um menor número de células e de vasos sanguíneos. O colagénio total diminui em 1% por cada ano a partir da idade adulta, o que faz com que a espessura da pele diminua progressivamente a partir dos 20 anos. Com a idade, o colagénio torna-se mais grosso, menos solúvel e mais resistente a enzimas que o

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada degradam (colagenases). A diminuição do ácido hialurónico e de outros mucopolissacáridos da matriz extracelular da derme, alteram a viscosidade desta, o que dificulta a eliminação de substâncias do metabolismo celular. As fibras elásticas da derme também sofrem mudanças, o que faz com que a pele se torne menos elástica, o que origina as rugas e a flacidez características da pele do idoso. A palidez que também se verifica frequentemente nos idosos deve-se a uma diminuição dos vasos sanguíneos da derme, o que leva a uma diminuição da temperatura da superfície corporal. A diminuição da temperatura da superfície corporal associada à diminuição da densidade da pele dos idosos, torna os mecanismos de termorregulação mais complicados para o organismo (Elias *et al.*, 1995).

Os indivíduos idosos produzem menos suor, pois as glândulas sudoríparas diminuem na sua funcionalidade com o avançar da idade. Esta diminuição de eficiência destas glândulas deve-se ao facto das glândulas sudoríparas aumentarem em tamanho, mas produzem menores quantidades de sebo e de cera. A menor produção de óleo e de suor contribui fortemente para a pele seca e rugosa, que se observa frequentemente nos idosos (Zouboulis e Boschnakow, 2001). A taxa de crescimento das unhas também diminui com a idade e as unhas tornam-se finas e mais frágeis (Singh, Haneef e Uday, 2005). Os cabelos brancos devem-se à diminuição progressiva dos melanócitos funcionais do cabelo, em que por volta dos 50 anos, aproximadamente 50% da população possui 50% de cabelos brancos, independentemente do sexo ou da cor do cabelo, em que a hereditariedade é um fator preponderante na taxa de aparecimento de cabelos brancos. Os folículos pilosos tendem a diminuir no couro cabeludo, ao longo do envelhecimento, o que leva ao aumento da calvície (Timiras, 2007).

Posta esta pequena síntese sobre a grande variabilidade de alterações sistémicas que os idosos podem sofrer, percebe-se por que é de extrema importância a realização de estudos direccionadas na segurança da adesão da população geriátrica à medicação prescrita, visto que os fármacos que se encontram no mercado são muito pouco estudados nos idosos, e por esses motivos podem originar efeitos tóxicos e reações adversas medicamentosas, dadas as várias alterações que ocorrem ao nível farmacocinético e farmacodinâmico, e também devido à polifarmácia, temas esses a serem discutidos nos próximos títulos.

3. Comorbilidades na população geriátrica

A prevalência das doenças crónicas aumenta progressivamente com o envelhecimento da população e os indivíduos mais idosos possuem, por muitas vezes, mais do que uma única doença, ou seja, comorbilidades. Estima-se que cerca de 60% dos indivíduos com 65 ou mais anos sejam afetados por comorbilidades (Marengoni *et al.*, 2016) e esta percentagem tende a subir ainda mais, para além dos 60%, consoante o aumento da faixa etária em estudo (Marengoni *et al.*, 2008). Algumas comorbilidades são contingentes de um problema de saúde já pré-existente, como é o caso do aparecimento da insuficiência cardíaca em doentes hipertensos. Já outras comorbilidades não se apresentam relacionadas com os problemas de saúde de um indivíduo, como é o caso da osteoartrite num indivíduo com hipertiroidismo (Jones, 2010). Baixos níveis de educação, um baixo estatuto socioeconómico, sexo feminino e uma idade avançada englobam os fatores de risco principais para o desenvolvimento de comorbilidades (Marengoni *et al.*, 2016; Prazeres e Santiago, 2015), o que implica que os comportamentos de risco adquiridos na infância possam contribuir para o aparecimento das comorbilidades em idades mais avançadas. As comorbilidades aumentam a probabilidade da ocorrência de hospitalizações, do declínio funcional e cognitivo, dos custos dos cuidados de saúde, de uma pior qualidade de vida e até mesmo de uma maior taxa de mortalidade, comparativamente aos indivíduos que sofrem apenas de uma doença crónica (Marengoni *et al.*, 2016).

As doenças mentais, metabólicas e cardiovasculares apresentam-se como as doenças crónicas mais comuns nos idosos (Marengoni *et al.*, 2008; Prazeres e Santiago, 2015). A prevalência das doenças mentais parece aumentar ainda mais com a idade do que as restantes, muito por culpa do aparecimento da depressão e da demência nas mulheres mais idosas da população (Marengoni *et al.*, 2008). Apesar de menos recorrentes, mas também frequentes, podem-se englobar a osteoartrite, a insuficiência renal, a insuficiência cardíaca, a artrite reumatóide, a doença cardíaca coronária (Weiss, 2011), a hiperplasia da próstata e a incontinência (Timiras, 2007). O aparecimento destas doenças, associadas à idade do idoso, podem levar a uma maior fragilidade desta população e levar a incapacidades que podem culminar em internamentos hospitalares (Weiss, 2011).

4. Alterações na farmacocinética e farmacodinâmica

Os avanços na farmacologia dos últimos séculos, especialmente graças ao seu rápido crescimento verificado nos séculos XIX e XX, contribuíram para o aumento da longevidade dos idosos. Para além da diminuição da mortalidade por doenças infecciosas e por doenças agudas nos jovens e nos adultos, a farmacoterapia moderna já se encontra virada para a resolução das causas e do tratamento das doenças crónicas, muito frequentes nos idosos, que incluem a hipertensão, o AVC, a insuficiência cardíaca congestiva, diabetes do tipo 2, osteoporose e o cancro (Timiras, 2007).

Apesar dos benefícios evidentes da farmacoterapia, a sua aplicação nos idosos tem suscitado alguma preocupação, por parte dos profissionais de saúde que se preocupam com os seus doentes. Considerando que o envelhecimento, como já referido, é o somatório de efeitos locais cumulativos ao nível molecular, celular e tecidual, que levam a alterações fisiológicas, apresenta-se como consequência destes efeitos cumulativos e não a sua causa (Mangoni e Jackson, 2004). O avançar da idade é acompanhado por alterações na farmacocinética e farmacodinâmica que, em conjunto com o enfraquecimento dos mecanismos homeostáticos e com os efeitos apresentados por uma doença existente, e com o aumento do número da medicação prescrita, contribuem para um aumento significativo da sensibilidade para fármacos específicos que correspondem a um aumento significativo na incidência de reações adversas medicamentosas (RAMs) (Hughes, 1998). Estas modificações fisiológicas podem justificar o facto de os idosos serem duas a três vezes mais propensos ao aparecimento de RAMs comparativamente com jovens adultos (Brunton, 2006).

A farmacocinética é definida como a forma com que o organismo é capaz de manusear um fármaco, nos processos que englobam a sua absorção, distribuição, metabolismo e eliminação do mesmo. Existem várias alterações fisiológicas que podem afetar a disposição de um fármaco no nosso organismo (Brunton, 2006).

No caso da absorção de fármacos, por via oral, ocorrem inúmeras alterações gastrointestinais, como é o caso do aumento do pH gástrico; o aumento do tempo do esvaziamento gástrico, que leva a um atraso na absorção, no entanto este fator é apenas clinicamente significativo no caso de fármacos administrados para distúrbios agudos, como é o caso dos analgésicos, já no caso dos fármacos para doenças crónicas, o pior que pode acontecer é a lenta absorção destes fármacos poder levar à sua acumulação sistémica e causar efeitos tóxicos; a diminuição da

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada motilidade gastrointestinal, que pode também prolongar a fase da absorção da medicação; a diminuição das células da mucosa GI; a diminuição da absorção por transporte ativo, no entanto, a maioria dos fármacos são absorvidos por processos que englobam a absorção passiva, portanto, este pormenor não é muito significativo; o fluxo sanguíneo intestinal também se pode encontrar diminuído, especialmente se o idoso sofrer de insuficiência cardíaca (Hughes, 1998; Mangoni e Jackson, 2004). Apesar das alterações inúmeras, a diminuição da absorção de fármacos orais não é acentuada, em casos normais, contudo nos idosos polimedicados poderão existir fármacos concorrentes que se podem anular mutuamente como, por exemplo, os antiácidos podem reduzir a absorção de outros fármacos (Hughes, 1998).

Em relação à absorção por via intramuscular, acredita-se que possa existir uma ligeira diminuição desta em relação a fármacos injetáveis, devido à diminuição do fluxo sanguíneo periférico, especialmente nos idosos que sofram de doença vascular. O aumento do tecido conjuntivo, que está associado com o envelhecimento, pode prejudicar a permeabilidade tecidual e também diminuir a absorção sistémica de um fármaco injetável intramuscular. Os injetáveis intramusculares também podem ser mais difíceis e dolorosos de serem administrados nos idosos, devido à perda de massa muscular, verificada no envelhecimento (Brunton, 2006).

A absorção sistémica também deve ser considerada na administração de fármacos transdérmicos nos idosos. Apesar da insuficiência em estudos que o comprovem, a absorção de fármacos transdérmicos também pode ser afetada, devido às alterações que a pele dos idosos sofre com o envelhecimento, pois a penetração transdérmica destes fármacos é afetada pela pouca hidratação e baixo conteúdo de lípidos superficiais característicos da pele de um idoso. A queratinização, assim como a diminuição do fluxo sanguíneo periférico e uma microcirculação comprometida, é igualmente muito frequente nos idosos que, como já referido anteriormente, pode dificultar a absorção de fármacos transdérmicos (Brunton, 2006).

A distribuição de um fármaco encontra-se dependente da sua lipo ou hidrossolubilidade e da sua extensão de ligações a proteínas plasmáticas (Brunton, 2006). O envelhecimento é acompanhado por um aumento da gordura corporal, uma diminuição de massa magra e diminuição de água corporal e um concomitante aumento de gordura corporal (Hughes, 1998; Mangoni e Jackson, 2004; Harrison, 2012). Uma vez que a distribuição de um fármaco é afetada pela composição corporal, este facto implica uma diminuição no volume de distribuição de

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada fármacos hidrossolúveis e um aumento no volume de distribuição de fármacos lipossolúveis. Por exemplo, o atenolol e a digoxina ao serem hidrossolúveis, aquando administrados num idoso, podem alcançar uma concentração inicial maior do que num jovem indivíduo; por outro lado, as benzodiazepinas ao serem lipossolúveis terão um tempo de ação maior do que o normal. Os níveis de albumina sérica também se encontram reduzidos com o envelhecimento, mas essa redução está mais associada à má-nutrição, a doenças crónicas e à debilidade do indivíduo, do que especificamente o próprio envelhecimento. Como só a porção que não se encontra ligada a proteínas plasmáticas é considerada farmacologicamente ativa, uma redução na albumina plasmática pode traduzir-se numa maior quantidade do fármaco no seu estado livre e a um conseqüente maior efeito do mesmo. Fármacos com uma forte ligação à albumina como a varfarina, necessitam de um maior controlo nos idosos, pois estes fármacos ao apresentarem uma forte ligação à albumina, uma redução desta leva a um aumento de concentração livre da varfarina (Hughes, 1998; Mangoni e Jackson, 2004). O débito cardíaco também se pode encontrar diminuído em alguns idosos, o que implica uma alteração do fluxo sanguíneo periférico, que afeta a distribuição e a efetividade de alguns fármacos (Brunton, 2006).

O fígado é o principal local onde ocorre o metabolismo ou a biotransformação dos fármacos. O metabolismo hepático é constituído por duas fases: fase I e 2. A fase I é composta por reações de oxidação, redução e hidroxilação, maioritariamente ocorridas no citocromo P450 e são responsáveis pela conversão do fármaco num metabolito mais fácil de ser excretado; as reações de fase 2 englobam reações de conjugação com o grupo glucoronato, sulfato e acetato e geralmente só ocorrem com a conjugação de metabolitos derivados das reações de fase I e aparentam serem inalteradas com o avanço da idade do indivíduo. O envelhecimento leva a uma diminuição na massa hepática e no seu fluxo sanguíneo, o que faz com que a biodisponibilidade dos fármacos aumente. Desta forma, as reações de fase I encontram-se reduzidas, devido à redução de 35% do fluxo sanguíneo hepático e à redução de 28% do volume hepático nos homens e de 44% nas mulheres, aos 91 anos (Hughes, 1998; Mangoni e Jackson, 2004). Estas alterações implicam uma redução considerável do metabolismo de primeira passagem e um aumento da concentração de determinados fármacos na circulação sistémica, tais como o propranolol, o verapamil, a metoclopramida e os opiáceos (Brunton, 2006).

A eliminação renal é possivelmente o parâmetro farmacocinético mais afetado no idoso. São sofridas alterações renais com o envelhecimento, como já referido, que implicam uma

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada diminuição da massa renal, entre os 40 e os 80 anos, em cerca de 20%; uma redução no fluxo sanguíneo renal de 10ml/min por década; uma redução da função glomerular, a partir dos 40 anos, expressada através do cálculo da *clearance* da creatinina; e da função tubular de tal forma que por volta dos 90 anos existe uma redução da função renal total a rondar os 35% (Hughes, 1998; Brunton, 2006). A redução da função renal traduz-se numa perda de massa que representa uma diminuição no número de nefrónios (Mangoni e Jackson, 2004). Isto implica uma diminuição na *clearance* de fármacos que são principalmente excretados tanto pela via da filtração renal como pela via da secreção tubular, como é o caso da digoxina e da insulina, respetivamente. A função renal também pode ser afetada na presença de doenças crónicas como a hipertensão, diabetes, insuficiência cardíaca; ou na presença de doenças agudas como é o caso da infeção do trato urinário e a desidratação (Hughes, 1998).

A farmacodinâmica consiste no processo que envolve a interação entre o fármaco e os recetores de um órgão e que resulta numa resposta terapêutica ou adversa. A farmacodinâmica mede a intensidade, os picos máximos e mínimos e a duração da ação de um fármaco. Com o envelhecimento, ocorrem algumas mudanças fisiológicas que podem afetar a resposta corporal a um fármaco, que incluem a alteração da sua sensibilidade e suscetibilidade (Brunton, 2006).

A alteração da farmacodinâmica no envelhecimento depende, desta forma, da densidade dos recetores-alvo; do sinal de transdução, como é o caso do AMP cíclico nos recetores β -adrenérgicos; e da resposta intracelular, como é a indução de proteínas de transcrição. As alterações mais frequentemente documentadas traduzem-se no aumento da sensibilidade a fármacos como a varfarina, benzodiazepinas e opióides e a redução de respostas inotrópicas e cronotrópicas na presença de estimulação por via dos recetores adrenérgicos de tipo β_1 . (Hughes, 1998; Mangoni e Jackson, 2004).

A hipotensão ortostática parece ser mais frequente nos idosos do que nos jovens e isto deve-se a uma diminuição na função dos barorreceptores e a uma diminuição do tónus venoso, neste caso, quando um jovem que toma um fármaco vasodilatador, se levanta abruptamente, o corpo responde à hipotensão através de um reflexo que origina a taquicardia que ajuda a restaurar uma pressão arterial normal. Esta taquicardia não é muito frequente ocorrer nos idosos e pode assim aumentar o risco de tonturas, desmaios e quedas e por esta razão, a utilização de fármacos vasodilatadores ou hipotensores em idosos deve ser feita com muita cautela (Timiras, 2007).

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada

As benzodiazepinas são, infelizmente, muito utilizadas na população geriátrica. Segundo os as alterações farmacocinéticas que ocorrem nos idosos, somos capazes de escolher a benzodiazepina mais adequada neste grupo (com curta semi-vida e com metabolismo conjugado), no entanto, a farmacodinâmica também deve ser levada em conta (Brunton, 2006). Os idosos precisam de uma dose menor de diazepam do que os adultos mais jovens, para alcançarem o mesmo nível de sedação, pois, geralmente são mais sensíveis aos efeitos de fármacos que excitam ou deprimem o SNC. Pois, como já referido no capítulo anterior, os idosos possuem uma menor reserva do SNC, portanto são mais sensíveis aos “insultos” sofridos pela medicação (Brunton, 2006).

5. A Evolução da Polifarmácia

A conjugação do predomínio de doenças crónicas, a mudança do perfil epidemiológico e o aparecimento de novos fármacos e Guidelines levou a população a submeter-se a terapêuticas de maior complexidade. Estes acontecimentos são definidos por polifarmácia e são mais frequentes na população idosa, muito por causa das comorbilidades já referidas (Advinha et al., 2014; Hughes, 1998; Melchior, Correr e Fernandez-Llimós, 2007). A polifarmácia pode promover o aumento do uso de medicamentos inadequados, levando a uma menor utilização de medicamentos essenciais para o controlo de condições de saúde prevalentes no idoso, pois para além dos medicamentos prescritos pelos médicos, também devem ser considerados os medicamentos não sujeitos a receita médica. Pode-se considerar que seja uma barreira à adesão aos tratamentos, pelo facto de tornar ainda mais complexos os esquemas terapêuticos e de aumentar a probabilidade de interações medicamentosas e reações adversas (Morsch et al., 2016). Deste modo, a polifarmácia tem-se revelado um grande problema na população idosa, dado que o número de medicação administrada tende a aumentar com a idade. A prescrição de vários medicamentos é então responsável pelo aumento do risco de reações adversas medicamentosas (RAMs) e da não-adesão. A polifarmácia é uma causa direta da complexidade da farmacoterapia, visto que se associam vários fármacos com várias finalidades (Ballentine, 2008; Melchior, Correr e Fernandez-Llimós, 2007).

Para além das múltiplas comorbilidades que os idosos apresentam, estes possuem uma diminuição da reserva funcional dos seus órgãos e sistemas biológicos (Barbosa, 2009; Klotz, 2009), como já vimos. A farmacoterapia nesta população é peculiar devido, como já referido, a fatores como a redução da massa muscular e da água corporal, às alterações no metabolismo

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada hepático, dos mecanismos homeostáticos, assim como a diminuição da capacidade de filtração e de excreção renal, a eliminação dos metabólitos é menor. Neste caso existe uma acumulação de substâncias tóxicas no organismo e uma maior vulnerabilidade em relação às RAMs (Barbosa, 2009).

Esta vulnerabilidade a reações adversas é um sinónimo dos chamados *outcomes* negativos. Este conceito, antes designado por “*drug-related problems*”, diz respeito às consequências negativas que podem advir da farmacoterapia. Neste caso, problemas de não-adesão e interações medicamentosas podem ser a causa de uma RAM, sendo esta um *outcome* negativo. Um problema de saúde não tratado, os efeitos de um medicamento desnecessário, a inefetividade de um tratamento farmacológico e o perfil de insegurança de um medicamento são assim considerados como *outcomes* negativos (Fernandez-Llimos, 2005).

A incidência das RAMs aumenta com a idade e é 3 vezes mais comum em idosos com mais de 90 anos do que indivíduos com menos de 50 anos (Hughes, 1998), muito devido à polifarmácia. Este aumento da incidência de RAMs deve-se a alterações na farmacocinética e farmacodinâmica e também à desregulação dos mecanismos homeostáticos (baroreceptores, sensação de sede, regulação do volume, controlo dos eletrólitos, termorregulação, entre outros). Deste modo, os idosos são mais vulneráveis a RAMs que possam causar efeitos como hipotensão ortostática (antihipertensores), ataxia (benzodiazepina), depleção do volume de eletrólito (diuréticos), entre outros. É estimado que a causa de internamento hospitalar de cerca de 10% dos idosos em Inglaterra se deve a RAMs (Hughes, 1998).

6. Adesão à Farmacoterapia

Ao contrário do que se possa pensar, um idoso com uma função mental intacta tem a mesma probabilidade de errar na sua medicação do que uma pessoa mais jovem. No entanto, a polifarmácia é responsável pelo aumento da probabilidade da ocorrência de erros de medicação, que levam a falhas na adesão (Hughes, 1998). A adesão ao tratamento pode ser definida como o “grau em que o comportamento de uma pessoa coincide com as recomendações do profissional da saúde, em relação à toma de medicamentos, ao acompanhamento de dietas introduzidas ou a mudanças no estilo de vida” (Melchioris, Correr e Fernandez-Llimós, 2007). O simples facto do paciente não comparecer numa consulta anteriormente marcada, ou não realizar exames complementares de diagnóstico, também é considerado como não-adesão, visto que o seu comportamento não coincide com as

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada recomendações do médico (Villaverde Cabral e Alcântara da Silva, 2010). O grau da adesão à medicação depende de três fatores, sendo eles: extrínsecos (motivos práticos que podem levar à não-adesão), intrínsecos (que dizem respeito a características dos próprios medicamentos e das terapêuticas) e a relação de confiança entre o profissional de saúde e o utente. Os fatores extrínsecos englobam fenómenos como a falta de tempo, o esquecimento, mudanças de rotina, crenças religiosas, estado emocional, recursos económicos, entre outros, que dificultam o seguimento das indicações dadas pelos profissionais de saúde. Os fatores intrínsecos englobam fenómenos como os efeitos secundários da medicação, mistura da medicação com o álcool, dúvidas acerca da eficácia do tratamento, longa duração do tratamento, ter de tomar demasiados medicamentos, pensamento de já não necessitar do tratamento por se sentir melhor, não sentir melhoras, entre outros (Villaverde Cabral e Alcântara da Silva, 2010).

A adesão é de extrema importância no idoso pois, como vimos, uma não-adesão pode ter graves resultados. O uso excessivo da medicação, esquemas posológicos e doses não prescritas ou erradas é também considerada uma questão de não-adesão (Salzman, 1995). Neste caso, é necessária ainda uma maior atenção para os idosos, devido ao esquecimento dos horários de administração dos medicamentos prescritos, dificuldades visuais e motoras que dificultam uma utilização adequada da medicação e, por poderem padecer por mais do que uma morbilidade, os erros de medicação são passíveis de aumentar consoante o número de medicamentos prescritos (Borges, 2011; Morsch *et al.*, 2016; Salzman, 1995). Por exemplo: basta que a forma de administração de um específico inalador seja feita de forma incorreta ou fora do horário prescrito para que ocorra a não-adesão, para além da rejeição da própria medicação. Uma não-adesão também se pode traduzir na utilização de preparações *over-the-counter* (OTCs) por auto-prescrição, na crença de um melhor controlo da doença crónica que, em conjunto com a medicação já mal praticada, introduz possíveis interações medicamentosas indesejáveis e possíveis RAMs desnecessárias no idoso (Hughes, 1998).

7. Medicamentos Potencialmente Perigosos nos Idosos

Os medicamentos potencialmente perigosos (MPP) dizem respeito a um fármaco ou grupo farmacoterapêutico responsável por uma RAM que possa levar a hospitalização ou morte do doente (Saedder *et al.*, 2014).

Severas RAMs estão muitas vezes associadas às estreitas margens terapêuticas que determinados fármacos apresentam. Ou seja, a diferença entre a quantidade necessária de um fármaco para causar um efeito terapêutico e um efeito tóxico é muito baixa. Uma outra causa da severidade de reações adversas diz respeito aos próprios efeitos colaterais do fármaco e da via principal da sua excreção.

Em instituições de saúde não pode ser descartada a hipótese de erros de medicação. A gravidade pode variar consoante a segurança do medicamento. Os MPP correspondem aos medicamentos que numa utilização incorreta apresentam um risco acrescido de causarem danos graves ou mesmo mortais a doentes (Morgado M *et al.*, 2013).

A título de exemplo, o metotrexato possui uma estreita margem terapêutica e é excretado totalmente por via renal, portanto não está indicado para insuficientes renais. Se for administrado a um insuficiente renal trata-se de um erro de medicação que poderá levar a nefrotoxicidade severa no doente, para além de outros efeitos adversos tais como hepatotoxicidade, leucopenia e fibrose pulmonar (Saedder *et al.*, 2014).

A varfarina é um exemplo de estreita margem terapêutica e é responsável por uma vasta interação medicamentosa, muito por culpa da elevada percentagem de ligação às proteínas plasmáticas, tais como a albumina (Saedder *et al.*, 2014).

A insulina e os antidiabéticos não insulínicos, apesar de controlarem a hiperglicemia, podem estar na origem de inúmeras reações adversas graves. No caso da insulina, para além de reações alérgicas no local de administração, pode também originar lipodistrofias responsáveis pelo atraso na absorção da insulina. Tanto a insulina como e os antidiabéticos não insulínicos, nomeadamente os fármacos insulino secretores, podem ser responsáveis por quadros de hipoglicemia (Chen *et al.*, 2011; Stein *et al.*, 2013). A hipoglicémia recorrente pode causar distúrbios neurológicos e até mesmo risco de vida. Por norma, ocorrem sinais e sintomas adrenérgicos precedentes à hipoglicemia, tais como: palidez, debilidade, ansiedade, tremores, taquicardia e sensação de fome (EMA, 2009). No entanto, em alguns doentes, anos após o

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada início da diabetes, deixam de identificar os sinais premonitórios de hipoglicémia (Bolli *et al.*, 1982; Fagulha, 1989).

A terapêutica antirretroviral também é conhecida por graves efeitos adversos, como: *rash* severo (síndrome *Steven Johnson*), dislipidemia, miopatia, alterações do Sistema Nervoso, alterações hepáticas e renais, pancreatite e acidose láctica (Agu e Oparah, 2013; McNicholl, 2012).

Os citostáticos apresentam uma vasta variabilidade de efeitos adversos, dependendo do tecido alvo e do seu mecanismo de ação. No entanto, na sua generalidade afetam colateralmente órgãos com células com uma maior taxa de crescimento. Sendo assim, os efeitos mais comuns são: anemia, alterações gastrointestinais, alopecia, nefropatia, fadiga e infertilidade (American Cancer Society, 2015; Angelis, De, 2008; Ramirez *et al.*, 2009).

Os opióides e seus aparentados, como a codeína e o tramadol, que atuam nos recetores opióides, produzem, conseqüentemente, efeitos analgésicos e sedativos apresentam riscos para a saúde, caso seja feita uma administração não controlada (Enno, 2008; Khansari, Sohrabi e Zamani, 2013). Através da supressão da atividade neural, via sistema nervoso periférico, os opiáceos podem causar obstipação, sedação, tonturas, prurido, depressão respiratória, diminuição das defesas do sistema imunitário e vômitos. A dependência, hiperalgesia, anafilaxia e coma podem ocorrer nos piores casos. (Khansari, Sohrabi e Zamani, 2013).

A carbamazepina, conhecido antiepilético pelas suas propriedades anticonvulsivas, pode apresentar efeitos adversos graves, tais como: síndrome de *Steven Johnson*, alterações da visão, lúpus eritematoso induzido, alterações comportamentais e hepatite (Drugs.com, 2016; Gayford e Redpath, 1969; WebMD, 2015).

Estes são alguns dos fármacos ou grupos farmacoterapêuticos (Tabela 4) que estão presentes na lista *High-alert medication in community/ambulatory healthcare* do conceituado *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) (ISMP, 2014).

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada

Medicamentos potencialmente perigosos
Agentes antirretrovirais (p.ex. efavirenz, ritonavir, raltegravir, combinações antirretrovirais)
Agentes quimioterapêuticos orais, (p.ex. ciclofosfamida, mercaptopurina) excluindo agentes hormonais
Agentes hipoglicêmicos orais
Agentes imunossupressores
Insulina, todas as formulações
Opiáceos, todas as formulações
Medicações líquidas pediátricas que necessitam de medições
Fármacos da categoria X na gravidez (p.ex. isotretinoína, bosentan)
Carbamazepina
Hidrato de cloral líquido, para sedação de crianças
Heparina, incluindo não-fracionada e de baixo peso molecular
Metformina
Metotrexato
Midazolam líquido, para sedação de crianças
Propiltiouracil
Varfarina

Tabela 1 – Lista de MPP segundo a lista do ISMP

Esta lista foi publicada a 30 de janeiro de 2011 e engloba fármacos e grupos farmacoterapêuticos que apresentam um maior risco de causar danos ao doente, caso haja erro na sua utilização. Esta lista foi elaborada a partir dos erros reportados ao *Medication Errors Reporting Program* (MERP) do ISMP, na revisão da literatura e de outras organizações (*Pennsylvania Patient Safety Reporting System*, FDA, MedWatch) bem os erros apresentados por 463 profissionais de saúde e especialistas em segurança do medicamento; farmácias e dados de ação pública. Este estudo do ISMP foi financiado pela *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) (ISMP, 2014).

O ISMP afirma que não está em causa a frequência de erros de medicação, mas sim a gravidade dos efeitos adversos dos MPP em relação a outros medicamentos, caso ocorra erro na sua administração (ISMP, 2014).

Torna-se imperativo estabelecer princípios gerais na prevenção de erros que englobem os MPP, podendo eles, segundo o Boletim do Centro de Informação do Medicamento, ser (Morgado M *et al.*, 2013):

- a) Reduzir a possibilidade de ocorrência de erros;
- b) Tornar visíveis os erros;
- c) Minimizar as consequências dos erros.

Tendo em conta as várias reações adversas, incluindo erros de medicação previstos e a fragilidade do grupo em estudo, torna-se importante monitorizar e/ou reduzir ao máximo a utilização destes fármacos, sendo até preferível a substituição por outros com maior segurança para o doente idoso.

8. Complexidade da Medicação

A não-adesão pode induzir *outcomes* negativos, portanto, torna-se imperativa a capacidade de prever uma possível dificuldade na adesão a esquemas farmacoterapêuticos. A complexidade da farmacoterapia ao ser um fator da não-adesão, pode possibilitar essa previsão (Acurcio et al., 2009; Melchiors, Correr e Fernandez-Llimós, 2007). Na literatura, de um modo geral, a complexidade da farmacoterapia é definida por um conjunto de múltiplas características do regime prescrito, que não se limita apenas à contagem física da medicação do doente. A complexidade da farmacoterapia inclui o número de diferentes esquemas de medicações, as formas farmacêuticas, o número de doses por dia, o número de unidades por toma, o número total de doses por dia, as relações entre a dose e a alimentação e as ações de administração (Melchiors, Correr e Fernandez-Llimós, 2007).

8.1. Instrumentos de Medição da Complexidade da Medicação – MRCI

Existem instrumentos que possibilitam a medição da complexidade da medicação de um indivíduo, como é o caso do *Antiretroviral Regimen Complexity Index* (Martin et al., 2007) (índice de complexidade da medicação antirretroviral - ARCI) e do *Epilepsy Medication and Treatment Complexity Index* (Dilorio et al., 2003) (índice da complexidade da medicação e tratamento da epilepsia - EMTCI). O ARCI consiste numa tabela composta por 5 secções (Martin et al., 2007):

- Medicamentos antirretrovirais;
- Posologias (doses por dia, comprimidos por dose, comprimidos por dia);

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada

- Formas de administração (líquido, injetável);
- Instruções (tomar com comida, jejum);
- Manipulação (refrigeração, reconstituição).

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	
SCHEDULE	1	ARV Medications						Enter total # of meds in column I →		X 0.5		
	2	Doses per day						Enter the highest number of doses per day in column K →	→	→		
	3	Dosing Consistency						If ≥1 medications are given 2X/day and ≤1 are given ≥3X/day, enter "2" in column K →	→	→		
	4	Pills per DOSE										
	5	Pills per DAY (row 2 X row 4)	+	+	+	+	+	Add columns B-G and enter the total number of pills per day in column I →		X 0.25		
ADMINISTRATION	6	Liquid						If any boxes are checked in this row, enter "1" in column K →	→	→		
	7	Injection						If any boxes are checked in this row, enter "2" in column K →	→	→		
	8	G-tube						If all medications (except injections) are given via g-tube, enter "-1" in column K →	→	→		
INSTRUCTIONS	9	With Food						If any boxes are checked in this row, enter "1" in column K →	→	→		
	10	Empty Stomach						If any boxes are checked in this row, enter "1.5" in column K →	→	→		
	11	Dietary Content (specify guideline)						Enter the total number of different diet content rules in column I →		X 2		
	12	If 2 different instructions are checked in rows 9-11, columns B-G, enter "2" in column K → If 3 different instructions are checked in rows 9-11, columns B-G, enter "3" in column K →								→	→	
PREPARATIONS	13	Refrigeration						If any boxes are checked in this row, enter "1" in column K →	→	→		
	14	Reconstitution (daily)						Enter the total number of boxes checked in this row in column I →		X 2		
	15	Reconstitution (monthly)						Enter the total number of boxes checked in this row in column I →		X 0.5		
ARC Index	16									ARC INDEX= (add rows 1-15)		

Tabela 2 – Tabela ARCI (Martin et al., 2007)

São designados todos os fármacos antirretrovirais na primeira linha desta tabela (ARV Medications), desde a coluna B até à G, se necessário, como se verifica na Tabela 2. A coluna I desta primeira linha consiste no número total de medicamentos antirretrovirais do doente. Se o doente tomar 5 medicamentos antirretrovirais, então será esse o número que se coloca na coluna I e posteriormente é multiplicado por 0.5, na coluna J, e o resultado é colocado na coluna K (que neste caso seria 2 pontos). As linhas 2, 3, 4 e 5 pertencem à posologia dos medicamentos antirretrovirais. Se um doente que toma 5 medicamentos antirretrovirais e num deles toma 1 vez por dia e os restantes toma 2 vezes por dia, será isso o que deve colocar nas colunas B, C, D, E e F da linha 2 e a pontuação que deve assumir na coluna K será equivalente ao medicamento que fizer com o maior número de doses diárias, que, segundo este exemplo, seria 2 vezes por dia, portanto, assume-se o valor de 2 pontos. As linhas 4 e 5 referem-se ao número de comprimidos tomados por cada dose e de comprimidos tomados diariamente, respetivamente. Neste caso, a linha 4 serve apenas para o registo do número de comprimidos que o doente toma por cada dose de medicação e cada coluna desta linha, de B a G, é multiplicada pela respetiva coluna da linha 2, para obtermos os valores de cada coluna

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada da linha 5, como se verifica na Tabela 2, pois a linha 5 é o total de todas as doses diárias de comprimidos. O somatório das colunas de B a G da linha 5 será o resultado que se deve colocar na coluna I e posteriormente deve ser multiplicado pelo factor de 0.25 e o valor obtido deverá ser colocado na coluna K. Na linha 3, só é preenchida a coluna K com o valor 2 caso uma ou mais medicações sejam administradas 2 vezes por dia e uma ou mais medicações sejam administradas 3 vezes por dia, caso contrário, deixa-se esta coluna em branco. As linhas 6, 7 e 8 correspondem à forma de administração da medicação antirretroviral que não se encontra na forma de comprimidos (forma líquida, injetável ou por sonda). Caso o doente seja medicado apenas pela forma de sonda gástrica (G-tube) e por injetáveis, então a coluna K da linha 8 deve obter o valor de -1. Caso o doente seja medicado por um ou mais antirretrovirais na forma líquida, a coluna K da linha 6 deve ter o valor de 1 ponto. Caso o doente seja medicado por um ou mais medicamentos antirretrovirais na forma de injetáveis, então a coluna K da linha 7 deve obter o valor de 2 pontos. As instruções adicionais estão compreendidas da linha 9 até à linha 12. Se existirem indicações para tomar a medicação com a comida (linha 9) e/ou em jejum (linha 10) deverá ser introduzido, na respetiva coluna K, 1, e 1,5 pontos. Caso exista uma instrução que implique a toma da medicação com um ou mais alimentos específicos, então a coluna I da linha 11 deverá ser preenchida com o número de alimentos referidos e posteriormente deve ser multiplicada pelo factor 2 da coluna J e o valor obtido será introduzido na coluna K dessa linha. A coluna K da linha 12 deve ser preenchida com um 2, caso sejam preenchidas duas instruções diferentes entre as linhas 9 e 11, caso essas 3 linhas sejam preenchidas, então a coluna K deverá obter o valor de 3 pontos. As linhas 13 a 15 dizem respeito às manipulações envolvidas na medicação antirretroviral do doente. Caso uma ou mais medicações necessitem de refrigeração, então a coluna K da linha 13 deverá adquirir a cotação de 1 ponto. Caso seja necessária a reconstituição diária ou mensal da medicação antirretroviral, deverá ser colocado o total de manipulados nas colunas I, das linhas 14 e 15 e posteriormente deverão ser multiplicados pelos fatores 2 e 0,5, respetivamente e os pontos obtidos deverão ser colocados nas colunas K das linhas 14 e 15. A linha 16 traduz-se no somatório das colunas K das 15 linhas desta tabela, que representam o *score* ARCI do doente em estudo.

O EMTCI é um índice composto por 4 secções (A, B, C e D). A secção A engloba informação relativa à medicação (nome do fármaco e forma de administração); a secção B representa a frequência das administrações (por exemplo, tomar duas vezes por dia); a secção C consiste nas informações especiais (ou seja, tomar em jejum, ou tomar com alimentos); e a secção D engloba as ações implícitas na administração de um medicamento (tomar meio comprimido)

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada (Dilorio *et al.*, 2003). São dados pontos relativos aos esquemas posológicos (secção B), instruções especiais (secção C) e acções de administração (secção D), tendo em conta a quantidade de medicação tomada (secção A). O score total da complexidade da medicação do doente é calculado através do somatório dos pontos de cada secção (Dilorio *et al.*, 2003).

No entanto, estes dois instrumentos de medição da complexidade da medicação de um doente são direccionados para serem aplicados em populações com doenças específicas, e como este estudo foi efetuado em dois lares com idosos com várias doenças, seria impossível serem aplicados tais índices. George e colaboradores desenvolveram o Índice de Complexidade da Farmacoterapia (do inglês Medication Regimen Complexity Index - MRCI), que possibilitou uma relação objetiva e generalizada com a adesão do doente à farmacoterapia, independentemente da sua doença e medicação. Por outras palavras, um indivíduo que seja medicado com 5 medicamentos diários com formas farmacêuticas distintas, horários de toma diferentes e instruções adicionais (como alternar a dose, partir comprimido ao meio, tomar 30 minutos antes da refeição) encontra-se num esquema farmacoterapêutico mais complexo do que um indivíduo que seja medicado com 5 medicamentos com a mesma forma farmacêutica e que os tome todos na mesma altura do dia (George *et al.*, 2004).

O MRCI corresponde a um instrumento de 65 itens de quantificação do grau de complexidade da farmacoterapia de um doente (George *et al.*, 2004). Encontra-se dividido em três secções – A, B e C (Advinha *et al.*, 2014; George *et al.*, 2004; Melchiors, Correr e Fernández-Llimos, 2007). A secção A, composta por 32 itens, diz respeito às informações sobre as formas farmacêuticas (comprimido, granulado, injetável, entre outras); a secção B, composta por 23 itens, corresponde às informações sobre a frequência das doses (duas vezes por dia, oito em oito horas, entre outras); e a secção C, composta por 10 itens, corresponde às informações adicionais (uso com alimentos, partir o comprimido, entre outras). Cada secção é pontuada a partir da avaliação da farmacoterapia do doente e o índice de complexidade é obtido através da soma dos pontos das três secções (Melchiors, Correr e Fernández-Llimos, 2007) (Tabelas 3, 4 e 5).

O número de medicamentos utilizados por um doente tem um peso bastante relevante no valor total do MRCI, mas não pode ser considerado o fator mais importante. Como já referido, um doente que faça o mesmo número de medicação que um outro doente não implica que ambos possuam um grau idêntico da complexidade. É necessário ter em especial atenção a forma de dosagem e a frequência de doses diárias. Pelo facto de um inalador possuir um maior grau de complexidade na sua administração do que um simples comprimido, por exemplo. E

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada tomar quatro vezes por dia um medicamento remete a um maior esforço na atenção do doente do que uma só vez por dia (George et al., 2004). Desta forma, segundo o MRCI a pontuação é variável consoante o grau de complexidade de cada um dos itens das 3 seções. Por exemplo, um comprimido vale 1 ponto, enquanto que um colírio vale 3 pontos; uma toma diária vale 1 ponto, enquanto que 3 vezes por dia valem 3 pontos; partir um comprimido vale 1 ponto, enquanto que alternar a dose de uma medicação vale 2 pontos.

Formas de dosagem farmacêuticas		Nº medicações	Valor (score)
Orais	Cápsulas/comprimidos		1
	Gargarejos/colutórios		2
	Gomas/pastilhas		2
	Líquidos		2
	Pós/grânulos		2
	Spray/comprimidos sublinguais		2
Tópicos	Crems/géis/pomadas		2
	Emplastos		3
	Tinturas/soluções de uso tópico		2
	Pastas		3
	Adesivos transdérmicos/ <i>patches</i>		2
	Spray de uso tópico		1
Total seção A			

Tabela 3 – Tabela A do MRCI na versão validada em português (Melchior, Correr e Fernández-Llamos, 2007). O número de medicações de cada forma farmacêutica é multiplicado pelo valor e cada valor por forma farmacêutica é somado na obtenção do total da seção A.

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada

Frequência das doses	Medicações	Total	Valor(score)	TotalxValor
1xdia			1	
1xdia s/n			0,5	
2xdia			2	
2xdia s/n			1	
3xdia			3	
3xdia s/n			1,5	
4xdia			4	
4xdia s/n			2	
12/12h			2,5	
12/12h s/n			1,5	
8/8h			3,5	
8/8h s/n			2	
6/6h			4,5	
6/6h s/n			2,5	
4/4h			6,5	
4/4h s/n			3,5	
2/2h			12,5	
2/2h s/n			6,5	
s/n			0,5	
Dias alternados ou de menor frequência			2	
Oxigénio s/n			1	
Oxigénio < 5h			2	
Oxigénio > 15h			3	
Total seção B				

Tabela 4 – Tabela B do MRCI na versão validada em português (Melchior, Correr e Fernández-Llamos, 2007)

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada

Instruções adicionais	Medicações	Total	Valor(score)	TotalxValor
Partir/triturar comprimido				
Dissolver comprimido/pó				
Múltiplas unidades ao mesmo tempo				
Dose variável				
Tomar/usar em horário específico				
Relação com o alimento (p.ex. antes da refeição)				
Tomar com líquido específico				
Tomar/usar conforme indicado				
Reduzir/aumentar da dose progressivamente				
Doses alternadas				
Total Seção C				
Total MRCI= ___				

Tabela 5 – Tabela C do MRCI na versão validada em português (Melchiors, Correr e Fernández-Llimos, 2007).

Desta forma é importante analisar os valores dos MRCI na população geriátrica, pois derivado à fragilidade deste grupo etário é relevante que a medicação prescrita seja o mais simples possível em termos posológicos e de administração. Assim, garante-se uma maior adesão à farmacoterapia e, por consequência, uma maior eficiência da mesma e, deste modo, uma melhor qualidade de vida do idoso.

II.Objectivos

Pretendeu-se, com o presente estudo, calcular os scores do MRCI dos idosos e comparar esse valor em ambas as instituições e com outros estudos, realizados com o mesmo instrumento de medição de complexidade da farmacoterapia.

Como objectivos específicos:

- Analisar os scores parciais e totais do MRCI dos utentes de ambas as instituições;
- Identificar e analisar medicamentos potencialmente perigosos (MPP);
- Inferir indicadores relativos à adesão da farmacoterapia e riscos associados à utilização de medicação de alto risco;
- Sugerir a implementação de medidas de segurança aquando a utilização de MPP.

III. Métodos

I. População em estudo

O estudo realizou-se em 169 utentes institucionalizados no regime de estrutura residencial para idosos (ERPI). Dos 169 indivíduos, 125 eram provenientes de uma Instituição, e os restantes 44 de outra, ambas localizadas na Região Centro de Portugal, Aveiro.

Foram considerados como critérios de inclusão: ter idade superior a 65 anos e estar institucionalizado na valência de ERPI, nos lares onde decorreu o estudo à data do início da investigação. Foram excluídos todos os utentes admitidos em regime de centro de dia e serviço de apoio ao domicílio. Da população inicial em análise inicial, foram excluídos três indivíduos por não cumprirem os critérios de inclusão, reduzindo a amostra para 166 indivíduos (123/43 de cada uma das Instituições).

2. Instrumentos utilizados

Foi realizado um estudo transversal, com base na consulta do processo clínico de cada idoso participante no estudo, após a emissão de parecer favorável da Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (ANEXO I).

De cada processo clínico foram extraídos e/ou consultados os seguintes dados:

- Dados sociodemográficos;
- História clínica;
- Perfil farmacoterapêutico, contendo a lista de medicamentos atualizada de cada utente, denominação comum internacional, dose, forma farmacêutica, posologia de cada medicamento e indicações especiais. A data de início da toma da medicação não foi tida em conta, uma vez que a data registada da terapêutica diz respeito à data de admissão na instituição.

Todas as informações foram obtidas somente após assinatura do Consentimento Informado (ANEXO II).

Recorreu-se à utilização das tabelas pertencentes ao Medication Regimen Complexity Index como instrumento de medição dos dados referentes aos parâmetros de complexidade da medicação. O MRCI utilizado foi a versão validada em português por Ana Melchiors e colaboradores (Melchiors, Correr e Fernandez-Llimós, 2007).

Foi registada, em Excel, informação referente a cada doente em estudo. As variáveis em estudo englobaram a idade, o género e as restantes secções do MRCI (Tabelas 1,2 e 3). Ou seja, as várias formulações possíveis da medicação, posologia e indicações especiais foram igualmente tidas em conta.

3. Análise de dados

O MRCI foi calculado através do somatório de cada item de cada uma das suas três secções. Neste caso a secção A corresponde ao total de formas farmacêuticas que o doente utiliza. Em forma de exemplo, se o medicamento corresponder a um comprimido é dada a pontuação de 1, mas se for uma insulina é dada a pontuação de 3 (Tabela 1). Quanto maior a pontuação associada à forma de dosagem, maior é o seu nível de complexidade.

A secção B diz respeito às frequências de dose da medicação do indivíduo em estudo. Quanto maior a frequência, maior a pontuação, derivado ao grau de exigência que acarreta para a memória do doente. Assim, a administração de uma medicação uma única vez por dia vale 1 ponto, enquanto que um esquema posológico de 4 vezes dia correspondem a 4 pontos (Tabela 2).

A secção C traduz-se nas indicações instruções adicionais associadas à medicação do doente. Por exemplo, partir um comprimido ao meio corresponde a 1 ponto, enquanto que aumentar a dose de uma insulina corresponde a 2 pontos (Tabela 3).

O cálculo do MRCI é então feito segundo o esquema:

$$A + B + C = \text{MRCI}$$

Em que A representa o score da seção A, B o score da seção B e C o score da seção C e MRCI o somatório destes 3 scores parciais.

Após o tratamento dos dados em Excel, estes foram processados em termos estatísticos no programa SPSS, versão 20.0. O tratamento estatístico dos dados incluiu uma análise descritiva

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada dos dados, que incluiu as frequências absolutas, médias, máximos e mínimos. Realizaram-se testes de normalidade das várias variáveis em estudo (como a idade, género, MRCI, entre outras). Utilizaram-se ainda *t-tests* para aferir a existência ou não de diferenças entre grupos (por exemplo, a diferença entre a média do MRCI dos grupos de idosos dos dois lares).

Os dados referentes à medicação de alto risco foram igualmente processados com o valor do MRCI. Elaboraram-se dados estatísticos para estas variáveis, como foi o caso da percentagem de MPP por doente, a frequência de cada MPP, o *score* médio do MRCI por MPP utilizado e a relevância das mesmas (tendo em conta testes de normalidade).

Os MPP analisados igualmente no programa SPSS foram baseados na tabela *High-alert medication in community/ambulatory healthcare* suprarreferida (TABELA

IV. Resultados

I. Descrição da população

Foram recolhidos dados relativos a 166 idosos abrangidos neste estudo. Segue uma breve tabela que demonstra o número de medicações e as várias formulações farmacêuticas incluídas na terapêutica destes utentes (que representam a secção A do MRCI) (Tabela 6). Devido ao grande número de variáveis existentes no MRCI, tornou-se inviável a apresentação dos restantes dados.

ID	idade	sexo	complex	colu	goma	liqu	pos	spray	creme	emp	solu	past	trans	sup	got	col	na	nar	disk	ae	inh	ne	O	tur	in	di	ene	pre	i	s	ct	su	v		
100	88	2	10																																
101	90	2	9			2			1				1																						
102	70	1	13																																
104	91	2	3			2																													
105	88	2	4																																
106	89	2	3																																
107	73	1	8										1																						
108	75	2	10			2																		1											
109	90	2	6										1											1											
110	83	2	7			1																													
111	87	2	5			1																1													
112	87	2	9			1							1																						
114	65	2	11				1																1		1										

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada

ID	idade	sexo	complexo	colu	gotas	líquido	pos	spray	creme	em p	solu	pastas	transp	gotas	colho	nariz	nasal	diskus	aerol	inhal	nebul	O2	turbin	inhal	diál	enema	preinj	inj	sup	ctrl	supo	va		
1000	71	2	3																															
1001	87	2	4																															
1002	75	2	5																															
1003	86	2	4																															
1004	90	1	6																															
1005	66	1	8																															
1006	86	2	7																															
1007	90	1	5																															
1008	76	2	6																															
1009	72	2	13												1													1						
1010	84	2	16			1																	1											
1011	86	2	11											2																				
1012	82	1	7																															
1013	80	2	11			2													1															
1014	92	1	12												1																			
1015	80	1	5											1																				
1017	76	2	6																															
1018	79	2	9											1			3											1						
1019	85	1	8																															
1020	89	2	10																2	1														
1040	85	1	8						2																	1								
1041	81	2	12																										1					
1042	94	2	8																															
1043	95	2	1																															

Das amostras recolhidas dos dois lares, obtiveram-se 166 idosos em que 123 correspondiam à instituição A e os restantes 43 à instituição B. A idade média situou-se nos 84,5 anos, com um intervalo de confiança de 95% a oscilar entre os 83,4 e 85,7 anos. A idade da população em estudo obteve um valor p de 0,258 segundo o teste *Shapiro-Wilk*, como esse valor é superior a 0,05 podemos afirmar que esta amostra segue uma distribuição normal. O teste Q-Q Plot também demonstra o padrão de significância da amostra, como se pode observar na figura 2. O indivíduo com 102 anos era o mais velho em estudo, o que perfaz uma diferença de 37 anos em relação ao mínimo de idades admissível no estudo (65).

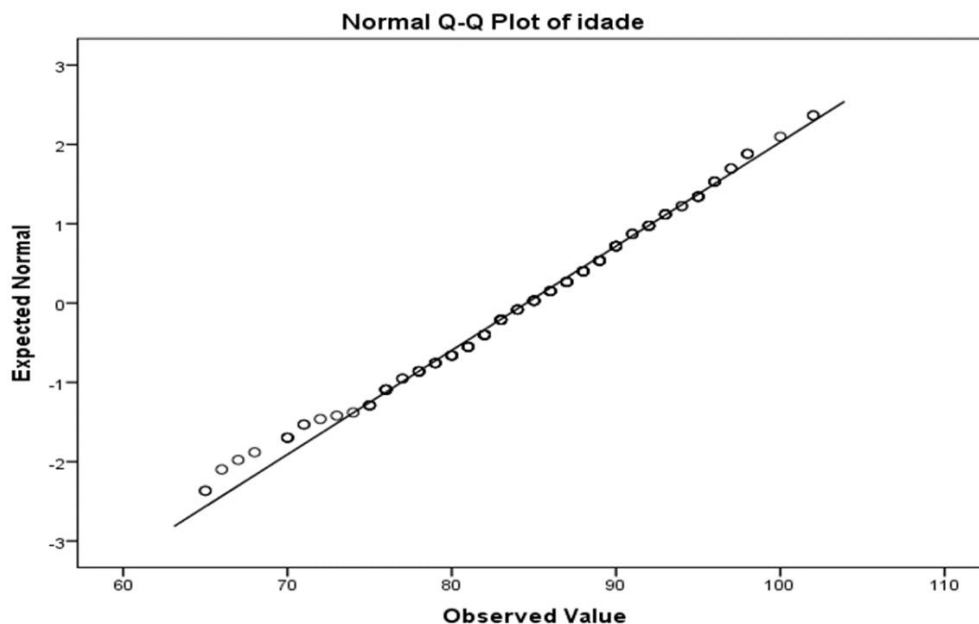


Figura 2 – Q-Q Plot da idade dos doentes em estudo demonstra uma distribuição próxima da normalidade destes valores, pois estes seguem de forma quase linear a linha na diagonal.

Do total de doentes, 116 eram do sexo feminino, o que representou 69.9% da amostra. Na figura 3 pode-se observar a frequência de géneros por idades dos 166 indivíduos do estudo. Os doentes do sexo masculino em média tinham 82,1 anos, enquanto que as doentes do sexo feminino em média tinham 87,0 anos.

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada

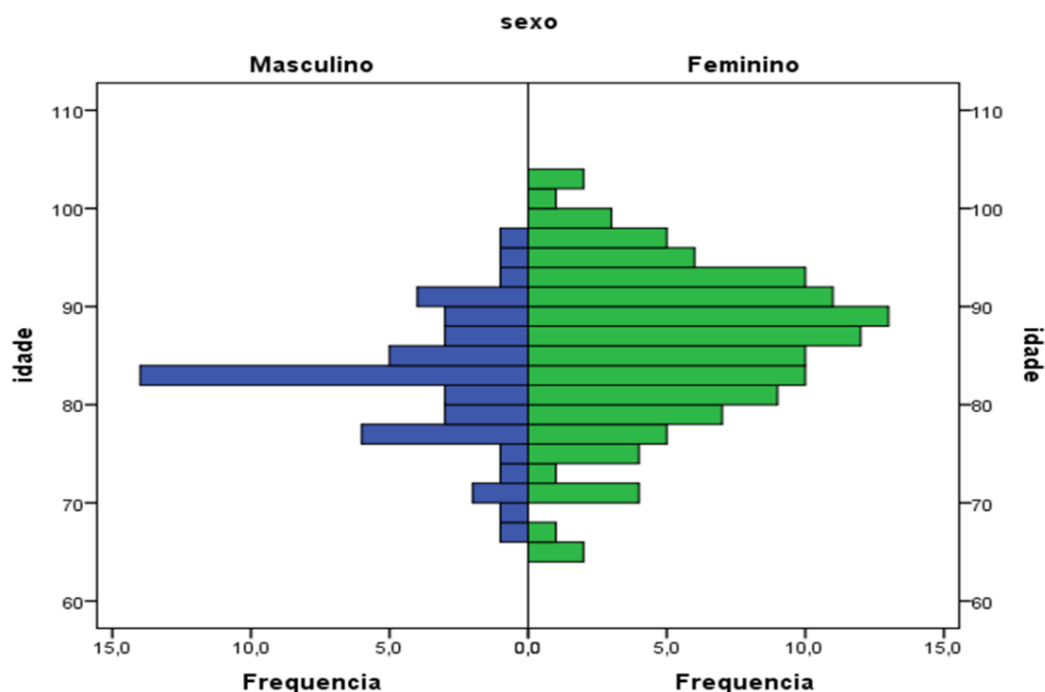


Figura 3 – Frequência de gêneros por idades. À esquerda observam-se as frequências de idades dos idosos do gênero masculino e à direita as frequências de idades dos idosos do gênero feminino.

Comparando ambos os lares: observa-se um predomínio do sexo feminino nas amostras de ambas as instituições de saúde, em que o lar A era composto por 73,2% de idosas e o lar B por 60,5%. O lar A obteve uma média de 84,9 anos e o B uma média de 83,6 anos. Esta diferença não se apresentou significativa, pois segundo o *t-test* foi obtido um valor *p* de 0,362.

2.MRCI: Scores da tabela A

A tabela A do MRCI de todos os idosos em estudo apresentou uma média de 11,17 de score. Com um intervalo de confiança a oscilar entre os 10,35 e os 11,99 da média (Figura 4).

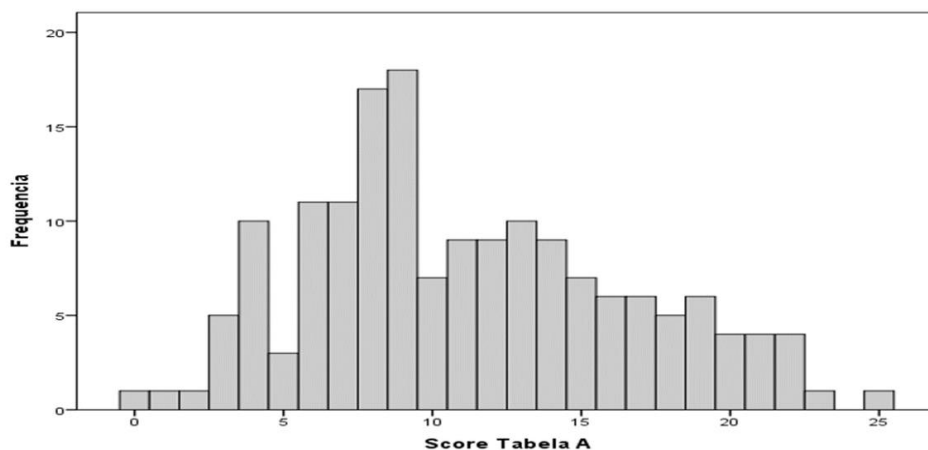


Figura 4 – Distribuição das frequências dos scores na Tabela A do MRCI.

Segundo o teste de *Shapiro-Wilk*, estes scores apresentaram uma distribuição fora da normalidade ($p=0,02$). No entanto, e ao recorrermos ao *Q-Q Plot*, os valores observados demonstraram apenas ligeiras alterações não relevantes, portanto foi considerado que esta distribuição se aproxima suficientemente à normalidade (Figura 5).

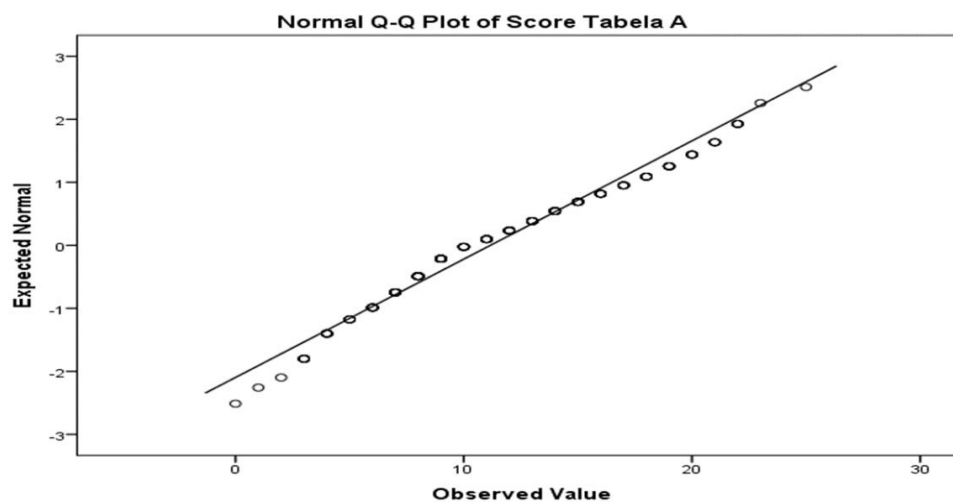


Figura 5 – *Q-Q Plot* dos scores da Tabela A do MRCI. Este gráfico apresenta uma tendência de scores próxima e uma distribuição normal.

3.MRCI: Scores da tabela B

Os scores da tabela B do MRCI apresentaram-se aparentemente fora da normalidade, segundo o *Shapiro-Wilk test* ao obter um valor $p=0,005$. Contudo, e ao recorrermos novamente ao Q-Q Plot, os valores presentes demonstraram estarem próximos da normalidade, como se pode observar no gráfico da Figura 6.

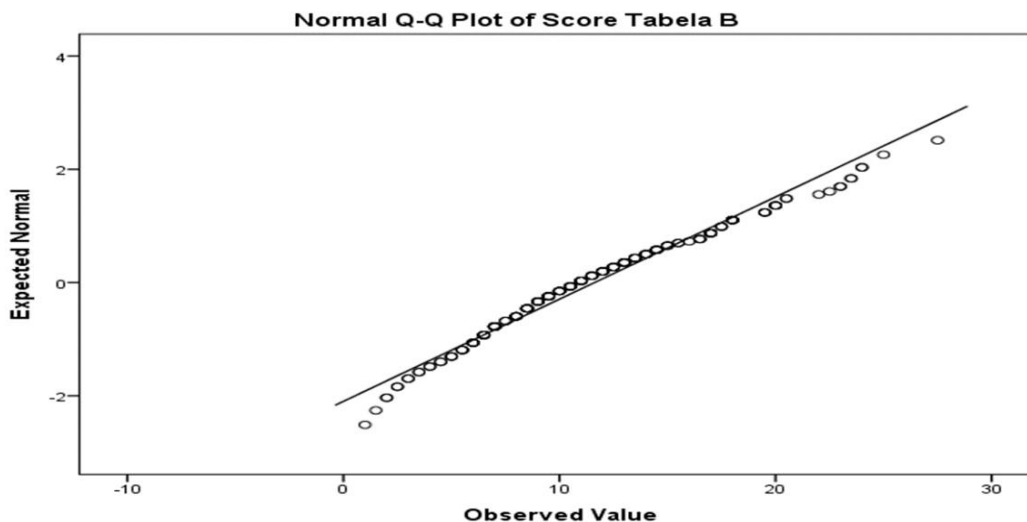


Figura 6 – Q-Q Plot dos scores da tabela B do MRCI. A observação deste gráfico permite deduzir a tendência destes scores seguirem o padrão diagonal, sendo aceitável admitir que derivam de uma distribuição normal.

Os scores obtidos na Tabela B do MRCI apresentaram uma média ligeiramente superior à da Tabela A, no que consta aos scores – 11,62 – com um intervalo de confiança a oscilar entre os 10,77 e 12,47 da média (Figura 7).

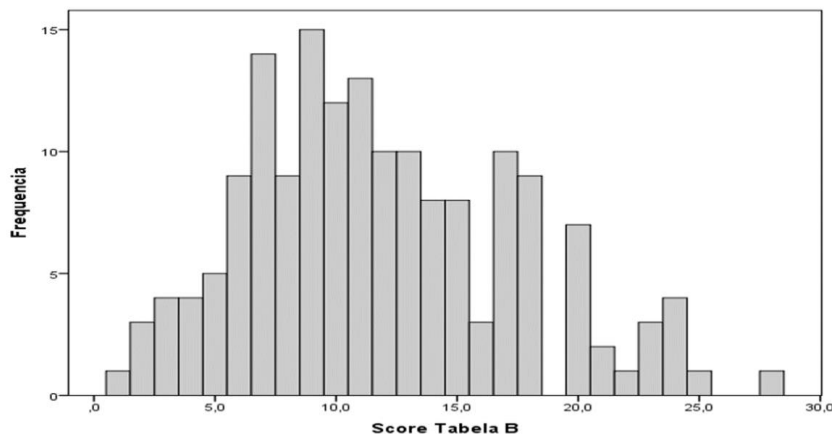


Figura 7 – Frequência dos scores da Tabela B do MRCI.

4.MRCI: Scores da tabela C

Os scores da Tabela C do MRCI apresentaram um valor $p < 0,001$, pelo que a sua distribuição não foi considerada normal. Também se pôde chegar a esta conclusão através da observação do gráfico Q-Q Plot dos scores da Tabela C.

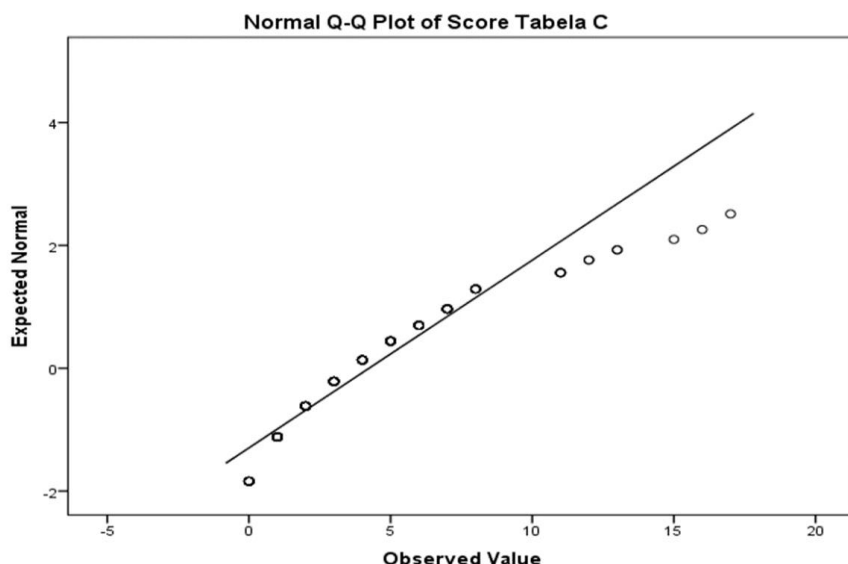


Figura 8 – Q-Q Plot dos scores obtidos da Tabela C do MRCI dos idosos de ambas as instituições. Observam-se valores que escapam com a tendência diagonal. Esta Tabela segue uma distribuição fora da normalidade.

Porém, neste estudo, a média dos scores da Tabela C do MRCI encontrou-se nos 4,24. A frequência destes scores está presente no gráfico da Figura 9.

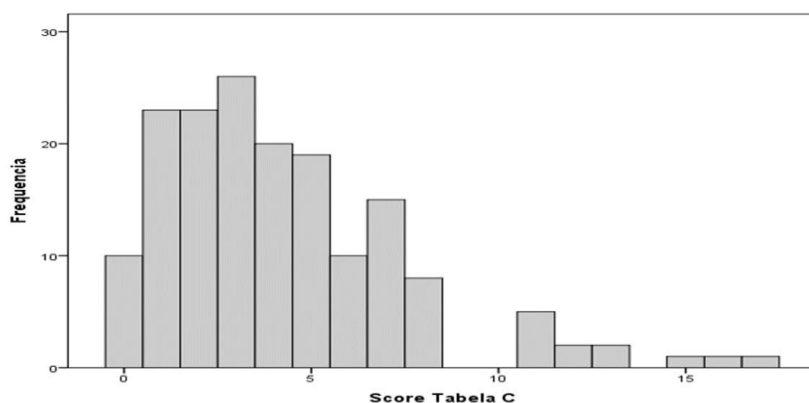


Figura 9 – Distribuição dos scores da Tabela C do MRCI dos idosos de ambas as instituições de saúde.

5.Scores totais do MRCI

Ao recorrermos ao teste de normalidade de *Shapiro-Wilk* obtivemos, novamente, um valor p inferior a 0,05, neste caso sendo de 0.024. Contudo, ao observar-se a Q-Q Plot dos valores do MRCI, podemos afirmar que esta distribuição se aproxima da normalidade (Figura 10).

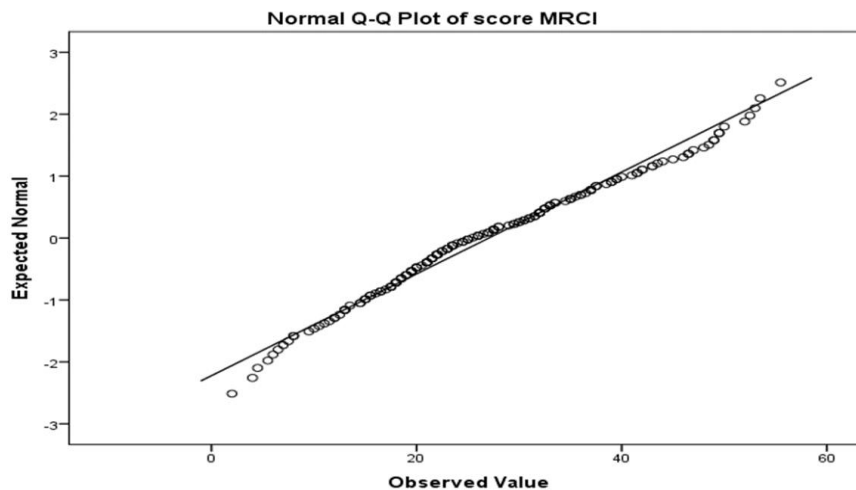


Figura 10 – Q-Q Plot dos scores totais do MRCI. Pode-se observar uma tendência diagonal destes valores, podendo-se assumir assim uma distribuição próxima da normalidade.

O valor médio do MRCI contabilizado por ambos os lares foi de 27,03, com intervalo de confiança de 95% a oscilar entre os 25,17 e os 28,9. Pode-se observar a frequência destes valores no gráfico da Figura 11.

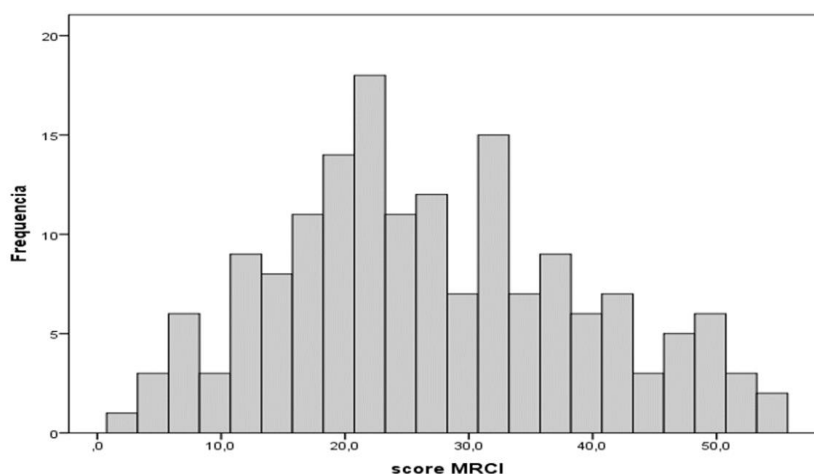


Figura 11 – Frequência dos scores totais do MRCI dos idosos de ambos os lares.

6.Comparação do MRCI entre as instituições de saúde estudadas

A instituição A apresentou uma média de MRCI de 27,28 (intervalo de confiança de 95% a oscilar entre os 25,19 e 29,36) enquanto que a instituição B apresentou uma média de 26,34 (com intervalo de confiança de 95% a oscilar entre 22,17 e os 30,51).

A instituição B apresentou uma maior variação da média de scores de MRCI, o que foi espectável, pois a população estudada (n=43) é menor do que a da instituição A (n=123).

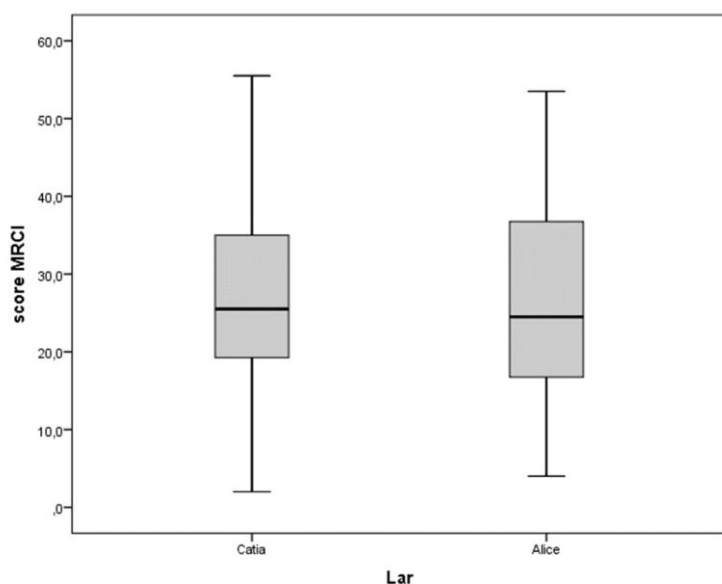


Figura 12 – Diagrama de extremos e quartis de ambos os lares. Pode-se observar que a mediana de ambos é extremamente próxima, no entanto o grupo B (o lar da colaboradora Alice) apresenta uma menor densidade de resultados derivado a uma maior variabilidade em 50% dos seus scores de MRCI mais representativos. Isto deve-se muito pelo facto do tamanho da amostra do grupo B (43 idosos) ser inferior ao do grupo A (123 idosos).

Como os valores da distribuição de ambos os MRCI estão próximos de populações normais, foi possível aplicar-se o *t*-test para determinar diferenças entre estes valores médios de MRCI. E, segundo o *t*-test, o valor *p* foi de 0,664, o que significa que esta diferença de médias, entre ambos os lares de idosos, não pode ser considerada significativa.

7.MRCI por géneros e idades

Em 166 idosos institucionalizados nos dois lares, 116 são do sexo feminino. No que consta aos valores do MRCI, os indivíduos do sexo masculino obtiveram uma média de 25,55 com intervalo de confiança de 95% a oscilar entre os 22,48 e os 28,62. Já os indivíduos do sexo feminino apresentaram uma média de 27,67 de score de MRCI com um intervalo de confiança de 95% a oscilar os 25,34 e os 30 valores. Após a aplicação do *t*-test, obtivemos um valor *p* de 0,30. Este valor demonstra não existir uma diferença significativa entre os sexos. Como se pode observar no seguinte gráfico, o aumento da idade não é proporcional com o aumento do MRCI.

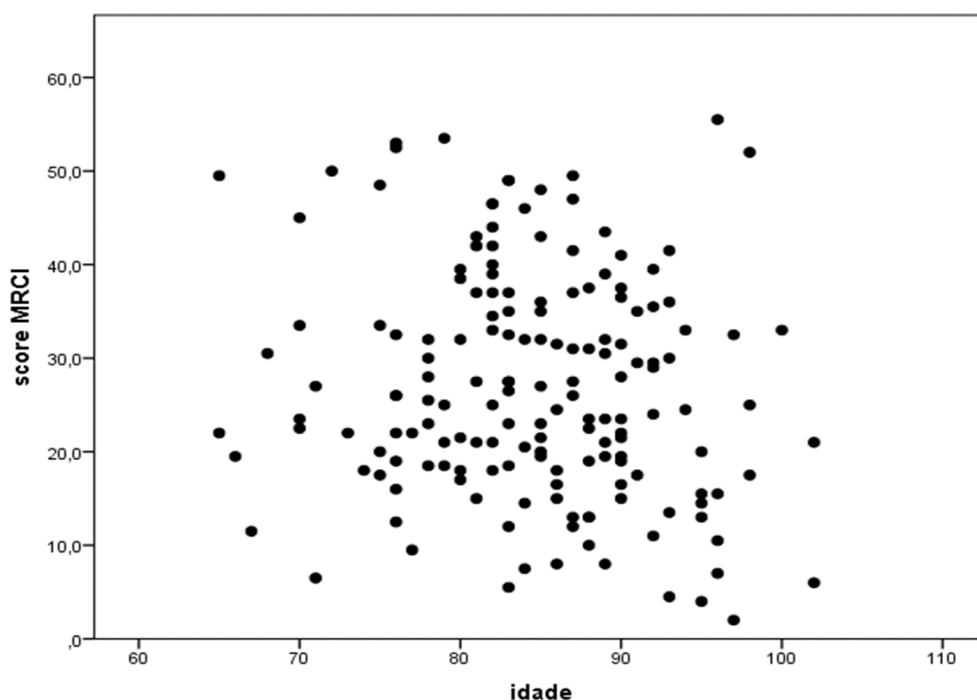


Figura 13 – GGraph da correlação entre o score do MRCI e a idade. Um aumento da idade não implica um aumento proporcional do score do MRCI, como se pode observar.

8. Contribuição das Tabelas A B e C no MRCI

A Tabela A do MRCI apresentou um peso de 41,43% no total dos scores do MRCI. A Tabela B apresentou um peso médio de 43,24% no total dos scores do MRCI. Enquanto que a Tabela C apresentou os restantes 15,33% da representatividade do MRCI. Ou seja, as Tabelas A e B foram as que mais influenciaram o score total do MRCI de cada indivíduo.

9. Itens mais frequentes em cada uma das Tabelas do MRCI

No que consta a “formas farmacêuticas” (Tabela A do MRCI) o item “comprimidos/cápsulas” foi o que mais se repetiu, com uma média de 7,69 por idoso em estudo. A frequência dos restantes itens desta secção foi bastante mais baixa, em que o item “colírios oftálmicos” foi o segundo mais frequente com uma média de 0,83 por idoso. No total, contabilizou-se que eram utilizados 11,18 medicamentos em média por idoso.

Na secção seguinte, “frequência das doses” (Tabela B do MRCI), o item mais frequente foi “uma vez por dia” com uma média de 5,67 por idoso. De seguida foi o item “duas vezes por dia” com média de 2,9 e “três vezes por dia” com 1,16 de média por cada idoso envolvido no estudo. De mencionar que os itens “alternado ou menos frequente” e “uma vez *prn*” obtiveram médias relevantes, respetivamente, de 0,88 e 0,63 por cada indivíduo neste estudo.

Na última secção do MRCI, correspondente a “Informações adicionais” (Tabela C do MRCI), o item mais repetido foi “partir/triturar comprimido” com uma média de 2,05 por idoso, seguido por “usar manhã/noite” com 1,02 de média, por “relação com o alimento” com 0,52 de média e por “doses alternadas” com 0,33 de média por idoso. No entanto os resultados estatísticos descritivos desta tabela não podem ser levados em conta, pois a Tabela C do nosso estudo obteve uma distribuição fora da normalidade.

10. O peso dos medicamentos potencialmente perigosos

Os medicamentos potencialmente perigosos (MPP) apresentaram muito baixa representatividade neste estudo. Em termos estatísticos, os únicos MPP que obtiveram um peso significativo foram os opiáceos.

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada. Esclarecendo, os doentes que eram tratados com opiáceos ($n=18$) alcançaram uma média de score do MRCI de 33,47. Em comparação com os que não eram tratados com opiáceos ($n=148$), estes últimos obtiveram uma média de 26,25 de score. Esta diferença foi considerada significativa segundo a aplicação do *t-test*, em que se obteve um valor p de 0,017.

Os doentes que eram tratados pelos restantes MPP, apesar de terem obtido uma média de scores do MRCI também superior aos restantes, esta diferença foi considerada não-significativa segundo a aplicação dos respetivos *t-test*.

No caso da insulina, esta era administrada por 12 dos 154 idosos. Apesar da média dos scores do MRCI dos idosos tratados com insulina ser superior à dos que não a administravam (30,29 > 26,78 score MRCI), o posterior *t-test* revelou que esta diferença não é significativa ($p=0,34$).

Os 18 idosos que consumiam metformina obtiveram uma média de scores do MRCI também superior aos que não a consumiam (30,14 > 26,66 score MRCI). No entanto, segundo o *t-test*, foi considerada esta diferença não-significativa, pois o valor p obtido foi de 0,253.

Os 10 indivíduos que consumiam varfarina obtiveram uma média de scores do MRCI superior aos que não a consumiam (30,25 > 26,83 score MRCI). Novamente, esta diferença foi considerada como não-significativa segundo o *t-test*, em que se obteve um valor p de 0,39.

Por fim, os doentes que eram tratados com hipoglicemiantes orais alcançaram uma média de scores do MRCI também superior aos que não eram tratados por este grupo (31,86 > 26,69 score MRCI). Contudo, esta diferença foi considerada não-significativa com a concomitante aplicação do *t-test*, em que se obteve um valor p de 0,174.

V. Discussão

No estudo realizado, a Tabela B do MRCI - frequência de doses - foi a mais decisiva no score do MRCI de cada indivíduo em estudo. Embora a diferença entre esta tabela e a Tabela A do MRCI - formas de dosagem – seja pequena (apenas de 1,81% de diferença na contribuição do MRCI), não deixa de sustentar a ideia de que a posologia da medicação é igualmente determinante para a complexidade da farmacoterapia do doente, o que vai de encontro com outros estudos (Advinha *et al.*, 2014; George *et al.*, 2004).

Apesar de neste estudo termos observado uma ligeira diferença entre o sexo feminino e masculino na média dos scores do MRCI, esta diferença não pôde ser assumida pois os testes estatísticos indicaram que não existia significância na mesma, o que foi de encontro com os resultados do estudo de Melchioris e colaboradores (Melchioris, Correr e Fernández-Llimos, 2007). Deste modo não se confirma que os scores de MRCI de indivíduos do sexo feminino sejam implicitamente superiores aos do sexo masculino, como é demonstrado no estudo de Advinha e colaboradores (Advinha *et al.*, 2014) e noutros estudos (Barbosa, 2009; Morsch *et al.*, 2016). É possível que esta realidade seja explicada pelo facto da amostra do nosso estudo ter sido recolhida em apenas dois lares, em que a média de idades, comorbilidades, média de medicamentos (11,18 medicamentos por idoso) e, concomitante, média de scores do MRCI são superiores àquelas desses estudos.

Apesar do MRCI não apresentar um score máximo, uma média de 27,03 é considerada na literatura (Advinha *et al.*, 2014; Barbosa, 2009; Hirsch *et al.*, 2014; Libby *et al.*, 2013; Linnebur *et al.*, 2014; Morsch *et al.*, 2016; Rosa, Regina e Alvarenga, 2009) como um índice de complexidade elevado. Este resultado implica que existe uma maior probabilidade de não-adesão da medicação, tanto em erros no seguimento da mesma, como o seu não-cumprimento.

Apesar deste estudo ter sido realizado em dois lares de idosos com a presença de profissionais de saúde, como enfermeiros e farmacêuticos, isto não inviabiliza erros de medicação, o não seguimento de horários ou a simples recusa de um doente tomar a sua medicação diária.

Em termos comparativos, apesar da diferença do tamanho de cada amostra de ambos os lares, não foi encontrada qualquer diferença no score médio do MRCI a níveis estatísticos. Podemos afirmar que, com base neste estudo, serão espectáveis valores semelhantes noutras populações dentro da mesma faixa etária.

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada
Este fator é preocupante, pois indivíduos com idade superior a 65 anos que não se encontrem institucionalizados poderão sofrer um maior risco de não-adesão à medicação, visto que não são seguidos diariamente por profissionais de saúde.

O envelhecimento é considerado na literatura como o aumento da morbidade (Marengoni *et al.*, 2008), portanto seria espectável um aumento simultâneo do score médio do MRCI com o aumento da idade do indivíduo. No entanto, neste estudo, o aumento do score médio do MRCI não apresentou qualquer relação direta com o aumento da idade do indivíduo após os 65 anos. Assim sendo, para além do envelhecimento, são esperados outros fatores que possam influenciar este score.

Um score médio do MRCI de 27,03 não foi superado por nenhum outro estudo encontrado. Nos outros estudos, as médias encontraram-se com valores de 6,67 (Morsch *et al.*, 2016); 6 (Barbosa, 2009); 15,7 (Rosa, Regina e Alvarenga, 2009); 18,2 (Advinha *et al.*, 2014); 17,2 e 19,36 (Linnebur *et al.*, 2014); 25,44 , 21,76 , 22,98 e 17,8 (Libby *et al.*, 2013). Contudo, muitos destes estudos não se basearam em indivíduos institucionalizados com idade superior a 65 anos. Para além disso, os estudos referidos baseavam-se numa só doença (Libby *et al.*, 2013; Linnebur *et al.*, 2014; Melchiors, Correr e Fernández-Llimos, 2007), ou a amostra era recolhida em farmácias comunitárias compostas por idosos com pouca dependência (Barbosa, 2009; Morsch *et al.*, 2016), ou ainda, como já referido, assumiam idades mínimas inferiores a 65 anos (Barbosa, 2009; Morsch *et al.*, 2016; Rosa, Regina e Alvarenga, 2009).

O estudo mais semelhante foi o de Advinha e colaboradores (Advinha *et al.*, 2014), que foi igualmente concretizado em idosos institucionalizados com idade superior a 65 anos. A média de idades da amostra de Advinha e colaboradores (Advinha *et al.*, 2014) foi de 83,9 anos, sendo próxima à média deste estudo (84,5). No entanto, verificou um consumo diário de medicamentos inferior ao do nosso estudo, pois obtiveram 8,2 enquanto que nós obtivemos 11,18 medicamentos por idoso. A média dos valores do MRCI também foi diferente: enquanto que o referido estudo obteve 18,2 pontos, o presente estudo obteve 27,03 pontos de média. Portanto, o score do MRCI obtido neste estudo foi bastante elevado, o que implica a sugestão de uma melhor monitorização do estado de saúde e da medicação dos idosos dos lares em estudo, pois considera-se que apesar destes idosos terem o auxílio de profissionais de saúde, o mesmo não inviabiliza a inexistência de erros na medicação que se traduzam em não-adesão.

No que consta da *high-alert* medication (ou MPP), os medicamentos ou grupos farmacoterapêuticos implícitos na lista do ISMP não foram muito representativos neste estudo, à exceção dos opiáceos.

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada. Não obstante, quem consumia opiáceos encontrava-se com um score de MRCI superior aos restantes. A associação deste grupo farmacoterapêutico com um elevado MRCI poderá resultar numa ainda maior probabilidade de *outcomes* negativos, pois, para além dos problemas adjacentes à não adesão da medicação, também têm de ser considerados os problemas associados à segurança deste grupo farmacoterapêutico. Tendo em conta os elevados scores destes doentes, torna-se importante reduzir e evitar ao máximo erros com esta medicação.

É sugerida pelas mais conceituadas Instituições do Medicamento, como é o caso do CIM e do ISMP, a implementação de medidas de segurança que possam reduzir, tornar visíveis e minimizar as consequências dos erros do uso dos MPP. Sendo elas citadas (ISMP, 2014; Morgado M et al, 2013):

- a) Aplicar medidas que dificultem ou que tornem impossível a ocorrência de erros;
- b) Utilizar protocolos e folhas pré-impressas;
- c) Identificar os MPP disponíveis na instituição e definir circuitos para a sua utilização segura;
- d) Centralizar os processos em que seja mais provável a ocorrência de erros;
- e) Padronizar ou uniformizar a sua prescrição, armazenamento, preparação e administração;
- f) Recorrer à prescrição eletrónica e proibir o uso de abreviaturas nas prescrições;
- g) Estabelecer doses máximas e padronizar a dosificação;
- h) Reduzir o número de opções, limitando o número de apresentações e de concentrações disponíveis, particularmente para heparina, morfina e insulina;
- i) Aumentar o acesso à informação acerca destes medicamentos;
- j) Limitar o acesso aos MPP;
- k) Usar etiquetas sinalizadoras e alertas automatizados;
- l) Centralizar a preparação das misturas intravenosas nos serviços farmacêuticos (meio hospitalar);
- m) Implantar técnicas de dupla verificação na preparação e administração destes medicamentos;
- n) Proceder à validação e dispensa em dose unitária;
- o) Informar os doentes em relação aos possíveis erros que podem ocorrer com os MPP.

Estas medidas de segurança, apesar de apresentarem uma vertente hospitalar, também podem ser implementadas noutras instituições, como é o caso dos Centros-Dia.

VI. Conclusão

O MRCI demonstra ser um instrumento com importante relevo na previsão de uma possível não-adesão à farmacoterapia. Para além das formas de dosagem farmacêuticas que são prescritas é tão ou até mais importante a posologia das mesmas na determinação do grau de complexidade na medicação de um doente.

É sugerida uma maior monitorização da medicação dos idosos institucionalizados, dado que apesar de terem a presença diária de enfermeiros e farmacêuticos, os erros de medicação podem sempre estar presentes; ou seja, quanto menor for a complexidade da medicação prescrita, tanto em número, como forma farmacêutica, como posologia e instruções adicionais, melhor será a adesão do doente.

Torna-se igualmente importante o estudo deste instrumento numa população idosa que não seja institucionalizada num estabelecimento de saúde, pois o seguimento dessa população por parte de profissionais de saúde é menor, o que pode aumentar ainda mais o risco da não-adesão.

Os MPP apesar de terem demonstrado, neste estudo, uma baixa representatividade, estão presentes em alguns esquemas farmacoterapêuticos. Deste modo é sugerida uma maior atenção na prescrição dos mesmos e evicção de possíveis erros na sua utilização.

Referências Bibliográficas

ACURCIO, Francisco De Assis et al. - Complexity of therapeutic regimens prescribed for elderly retirees, Belo Horizonte/MG, Brazil. **Revista da Associação Médica Brasileira**. ISSN 0104-4230. 55:4 (2009) 468–474.

ADVINHA, Ana Margarida et al. - Medication regimen complexity in institutionalized elderly people in an aging society. **International Journal of Clinical Pharmacy**. ISSN 22107711. 36:4 (2014) 750–756. doi: 10.1007/s11096-014-9963-4.

AGU, Kenneth A.; OPARAH, Azuka C. - Adverse drug reactions to antiretroviral therapy: Results from spontaneous reporting system in Nigeria. **Perspectives in clinical research**. ISSN 2229-3485. 4:2 (2013) 117–24. doi: 10.4103/2229-3485.111784.

AMERICAN CANCER SOCIETY - Chemotherapy Drugs: How They Work Understanding the life cycle of a cell. **American Cancer Society**. 2015) 17. doi: 22/10/2015.

ANGELIS, Carlo DE - Side effects related to systemic cancer treatment: Are we changing the Promethean experience with molecularly targeted therapies? **Current Oncology**. ISSN 11980052. 15:4 (2008) 33–34.

BALLENTINE, Noel H. - Polypharmacy in the elderly: maximizing benefit, minimizing harm. **Critical care nursing quarterly**. ISSN 0887-9303. 31:1 (2008) 40–5. doi: 10.1097/01.CNQ.0000306395.86905.8b.

BARBOSA, Maira - Os idosos e a complexidade dos regimes terapêuticos. **Revista Associação Médica Brasileira**. ISSN 01044230. 55:4 (2009) 364–381.

BARTON, R. N. et al. - Cortisol production rate and the urinary excretion of 17-hydroxycorticosteroids, free cortisol, and 6 beta-hydroxycortisol in healthy elderly men and women. **Journal of gerontology**. . ISSN 0022-1422. 48:5 (1993) M213-8.

BEAUSEJOUR, Christian M.; CAMPISI, Judith - Ageing: balancing regeneration and cancer. **Nature**. . ISSN 1476-4687. 443:7110 (2006) 404–5. doi: 10.1038/nature05221.

BECK, L. H. - The aging kidney. Defending a delicate balance of fluid and electrolytes. **Geriatrics**. . ISSN 0016-867X. 55:4 (2000) 26–8, 31–2.

BERCHTOLD, N. C. et al. - Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus. **Neuroscience**. . ISSN 0306-

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada 4522. 133:3 (2005) 853–61. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.03.026.

BERENSON, G. S. *et al.* - Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. **The New England journal of medicine**. . ISSN 0028-4793. 338:23 (1998) 1650–6. doi: 10.1056/NEJM199806043382302.

BOLLI, G. *et al.* - Important role of adrenergic mechanisms in acute glucose counterregulation following insulin-induced hypoglycemia in type I diabetes. Evidence for an effect mediated by beta-adrenoreceptors. **Diabetes**. ISSN 0012-1797. 31:7 (1982) 641–7. doi: 10.2337/diab.31.7.641.

BORGES, Fábia Sofia Gomes - Caracterização da complexidade da terapêutica geriátrica. 2011).

BRUNTON, Laurence - Goodman & Gilman 's The Pharmacological Basis of Therapeutics. **Goodman & Gilman' s The Pharmacological Basis of Therapeutics**. ISSN 1098-6596. October (2006) 9–10. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.

CAMPISI, J. - Aging and cancer: the double-edged sword of replicative senescence. **Journal of the American Geriatrics Society**. . ISSN 0002-8614. 45:4 (1997) 482–8.

CAMPISI, Judith - Cellular senescence and apoptosis: how cellular responses might influence aging phenotypes. **Experimental gerontology**. . ISSN 0531-5565. 38:1–2 (2003) 5–11.

CAMPISI, Judith - Cancer and ageing: rival demons? **Nature reviews. Cancer**. . ISSN 1474-175X. 3:5 (2003) 339–49. doi: 10.1038/nrc1073.

CAMPISI, Judith - Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors. **Cell**. . ISSN 0092-8674. 120:4 (2005) 513–22. doi: 10.1016/j.cell.2005.02.003.

CASTRO, Patricia *et al.* - Cellular senescence in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. **The Prostate**. . ISSN 0270-4137. 55:1 (2003) 30–8. doi: 10.1002/pros.10204.

CENSOS 2011 - **Censos 2011 - resultados provisórios** [Em linha], atual. 2011. Disponível em
WWW:<URL:http://censos.ine.pt/xportal/xmain?xpgid=censos2011_apresentacao&xpid=CE
NSOS>.

CHANG, B. D. *et al.* - Effects of p21^{Waf1/Cip1/Sdi1} on cellular gene expression: implications for carcinogenesis, senescence, and age-related diseases. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. . ISSN 0027-8424. 97:8 (2000)

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada 4291–6.

CHEN, Zong-cun et al. - Association between side effects of oral anti-diabetic drugs and self-reported mental health and quality of life among patients with type 2 diabetes. **Zhonghua yi xue za zhi**. ISSN 0376-2491. 91:4 (2011) 229–33.

CLARKE, Bart - Normal bone anatomy and physiology. **Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN**. . ISSN 1555-905X. 3 Suppl 3:Suppl 3 (2008) S131-9. doi: 10.2215/CJN.04151206.

CONBOY, Irina M. et al. - Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. **Nature**. . ISSN 1476-4687. 433:7027 (2005) 760–4. doi: 10.1038/nature03260.

COSSARIZZA, Andrea et al. - Cytometric analysis of immunosenescence. **Cytometry**. . ISSN 01964763. 27:4 (1997) 297–313. doi: 10.1002/(SICI)1097-0320(19970401)27:4<297::AID-CYTOI>3.0.CO;2-A.

COTMAN, Carl W. - Axon Sprouting and Reactive Synaptogenesis. 1999.

CRIMMINS, Eileen; PRESTON, Samuel; COHEN, Barney - **Panel on Understanding Divergent Trends in Longevity in High-Income Countries Committee on Population Division of Behavioral and Social Sciences and Education**. Washington DC : The National Academy Press, 2011. ISBN 9780309186407.

DIAS, José Santos; PARADA, Belmiro; VENDEIRA, Pedro A. - Urologia em 10 minutos. **Urologia em 10 minutos**. (2007) 112.

DIORIO, Colleen et al. - The epilepsy medication and treatment complexity index: reliability and validity testing. **The Journal of neuroscience nursing: journal of the American Association of Neuroscience Nurses**. . ISSN 0888-0395. 35:3 (2003) 155–62.

DIMRI, G. P. et al. - A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. . ISSN 0027-8424. 92:20 (1995) 9363–7.

DING, G. et al. - Tubular cell senescence and expression of TGF-beta1 and p21(WAF1/CIPI) in tubulointerstitial fibrosis of aging rats. **Experimental and molecular pathology**. . ISSN 0014-4800. 70:1 (2001) 43–53. doi: 10.1006/exmp.2000.2346.

DODDS, Michael W. J.; JOHNSON, Dortha A.; YEH, Chih-Ko - Health benefits of saliva: a review. **Journal of dentistry**. . ISSN 0300-5712. 33:3 (2005) 223–33. doi:

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada
10.1016/j.jdent.2004.10.009.

DRUGS.COM - **Carbamazepine Side Effects** [Em linha], atual. 2016. Disponível em WWW:<URL:<https://www.drugs.com/sfx/carbamazepine-side-effects.html>>.

ELIAS, Peter M. *et al.* - The Aged Epidermal Permeability Barrier. **Clinics in Geriatric Medicine**. ISSN 0749-0690. 18:1 (1995) 103–120. doi: 10.1016/S0749-0690(03)00037-5.

EMA - **Lantus: EPAR - Summary for the public** [Em linha], atual. 2009. Disponível em WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000284/human_med_000882.jsp&mid=WVC0b01ac058001d124>.

ENNO, Freye. - **Opioids in medicine: a comprehensive review on the mode of action and the use of analgesics in different clinical pain states**. [S.l.] : Springer Science+Business Media B.V, 2008. ISBN 1402059477.

ERIKSSON, P. S. *et al.* - Neurogenesis in the adult human hippocampus. **Nature medicine**. . ISSN 1078-8956. 4:11 (1998) 1313–7. doi: 10.1038/3305.

EVANS, J. M. *et al.* - Relation of colonic transit to functional bowel disease in older people: a population-based study. **Journal of the American Geriatrics Society**. . ISSN 0002-8614. 46:1 (1998) 83–7.

FADEEL, B.; ORRENIUS, S.; ZHIVOTOVSKY, B. - Apoptosis in human disease: a new skin for the old ceremony? **Biochemical and biophysical research communications**. . ISSN 0006-291X. 266:3 (1999) 699–717. doi: 10.1006/bbrc.1999.1888.

FAGULHA, Ana - **HIPOGLICEMIA** [Em linha], atual. 1989. [Consult. 2 set. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/4685/3680>>.

FERNANDEZ-LLIMÓS, F. - From «drug-related problems» to «negative clinical outcomes». **American Journal of Health-System Pharmacy**. ISSN 1079-2082. 62:22 (2005) 2348–2350. doi: 10.2146/ajhp050358.

FLISER, Danilo - Ren sanus in corpore sano: the myth of the inexorable decline of renal function with senescence. **Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**. . ISSN 0931-0509. 20:3 (2005) 482–5. doi: 10.1093/ndt/gfh710.

FLOOD, C. *et al.* - The metabolism and secretion of aldosterone in elderly subjects. **The**

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada **Journal of clinical investigation**. . ISSN 0021-9738. 46:6 (1967) 960–6. doi: 10.1172/JCI105602.

FLOOD, D. G. *et al.* - Age-related dendritic growth in dentate gyrus of human brain is followed by regression in the «oldest old». **Brain research**. . ISSN 0006-8993. 345:2 (1985) 366–8.

FONSECA, Diogo André; ANTUNES, Pedro Engrácia; COTRIM, Maria Dulce - The Morphology, Physiology and Pathophysiology of Coronary Microcirculation. Em **Microcirculation Revisited - From Molecules to Clinical Practice** [Em linha]. [S.l.] : InTech, 2016 [Consult. 20 jan. 2017]. Disponível em WWW:<URL:http://www.intechopen.com/books/microcirculation-revisited-from-molecules-to-clinical-practice/the-morphology-physiology-and-pathophysiology-of-coronary-microcirculation>.

FRANCESCHI, C. *et al.* - The immunology of exceptional individuals: the lesson of centenarians. **Immunology today**. . ISSN 0167-5699. 16:1 (1995) 12–6.

GAYFORD, J. J.; REDPATH, T. H. - The side-effects of carbamazepine. **Proceedings of the Royal Society of Medicine**. ISSN 0035-9157. 62:6 (1969) 615–6. doi: 10.1177/003591576906200638.

GEORGE, Johnson *et al.* - Development validation of the medication regimen complexity index. **Annals of Pharmacotherapy**. ISSN 10600280. 38:9 (2004) 1369–1376. doi: 10.1345/aph.1D479.

GINALDI, L. *et al.* - The immune system in the elderly: II. Specific cellular immunity. **Immunologic research**. . ISSN 0257-277X. 20:2 (1999) 109–15.

GINALDI, L. *et al.* - Immunological changes in the elderly. **Aging (Milan, Italy)**. . ISSN 0394-9532. 11:5 (1999) 281–6.

GINALDI, L. *et al.* - Changes in the expression of surface receptors on lymphocyte subsets in the elderly: quantitative flow cytometric analysis. **American journal of hematology**. . ISSN 0361-8609. 67:2 (2001) 63–72. doi: 10.1002/ajh.1082.

GOTLIEB, Avrum I. - Atherosclerosis and acute coronary syndromes. **Cardiovascular pathology: the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology**. . ISSN 1054-8807. 14:4 (2005) 181–4. doi: 10.1016/j.carpath.2005.03.007.

GREWE, M. - Chronological ageing and photoageing of dendritic cells. **Clinical and Experimental Dermatology**. . ISSN 0307-6938. 26:7 (2001) 608–612. doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.00898.x.

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada
HALL, John E.; GUYTON, Arthur C. - **Textbook Of Medical Physiology**. Thirteenth ed. [S.l.] : Elsevier, 2016. ISBN 9781455770052.

HALLBERGSON, Anna F.; GNATENCO, Carmen; PETERSON, Daniel A. - Neurogenesis and brain injury: managing a renewable resource for repair. **The Journal of clinical investigation**. . ISSN 0021-9738. 112:8 (2003) 1128–33. doi: 10.1172/JCI20098.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. - The hallmarks of cancer. **Cell**. . ISSN 0092-8674. 100:1 (2000) 57–70.

HARRISON, T. R. - **Harrison's Principles Of Internal Medicine**. 18th Editi ed. ISBN 9780071748902.

HEIKKINEN, E. - Epidemiology of aging. **Aging (Milan, Italy)**. ISSN 03949532. 10:2 (1998) 171–172.

HERBIG, Utz *et al.* - Cellular senescence in aging primates. **Science (New York, N.Y.)**. . ISSN 1095-9203. 311:5765 (2006) 1257. doi: 10.1126/science.1122446.

HIRSCH, Jan D. *et al.* - Validation of a patient-level medication regimen complexity index as a possible tool to identify patients for medication therapy management intervention. **Pharmacotherapy**. ISSN 18759114. 34:8 (2014) 826–835. doi: 10.1002/phar.1452.

HJELMELAND, L. M. *et al.* - Senescence of the retinal pigment epithelium. **Molecular vision**. ISSN 1090-0535. 5:1999) 33.

HUGHES, S. G. - Prescribing for the elderly patient: Why do we need to exercise caution? **British Journal of Clinical Pharmacology**. ISSN 03065251. 46:6 (1998) 531–533. doi: 10.1046/j.1365-2125.1998.00842.x.

HUSEBYE, Einar - The pathogenesis of gastrointestinal bacterial overgrowth. **Chemotherapy**. ISSN 0009-3157. 51 Suppl 1:2005) 1–22. doi: 10.1159/000081988.

ISMP - ISMP list of High-Alert Medications in Community/Ambulatory Healthcare. 2014) 2014.

JANSSENS, J. P.; PACHE, J. C.; NICOD, L. P. - Physiological changes in respiratory function associated with ageing. **The European respiratory journal**. . ISSN 0903-1936. 13:1 (1999) 197–205.

JANZEN, Viktor *et al.* - Stem-cell ageing modified by the cyclin-dependent kinase inhibitor p16INK4a. **Nature**. . ISSN 1476-4687. 443:7110 (2006) 421–6. doi: 10.1038/nature05159.

JETTE, A. M.; FELDMAN, H. A.; DOUGLASS, C. - Oral disease and physical disability in

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada community-dwelling older persons. **Journal of the American Geriatrics Society**. . ISSN 0002-8614. 41:10 (1993) 1102–8.

JIN, Zhaoyu; EL-DEIRY, Wafik S. - Overview of cell death signaling pathways. **Cancer biology & therapy**. . ISSN 1538-4047. 4:2 (2005) 139–63.

JONES, Roger - Chronic Disease and Comorbidity. **British Journal of General Practice**. . ISSN 09601643. 60:575 (2010) 394–394. doi: 10.3399/bjgp10X502056.

KHANSARI, MahmoudReza; SOHRABI, MasourReza; ZAMANI, Farhad - The Useage of Opioids and their Adverse Effects in Gastrointestinal Practice: A Review. **Middle East journal of digestive diseases**. ISSN 2008-5230. 5:1 (2013) 5–16.

KIM SH, Sahn-ho; KAMINKER, Patrick; CAMPISI, Judith - Telomeres, aging and cancer: in search of a happy ending. **Oncogene**. ISSN 0950-9232. 21:4 (2002) 503–11. doi: 10.1038/sj.onc.1205077.

KLOTZ, Ulrich - Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. **Drug Metabolism Reviews**. ISSN 0360-2532. 41:2 (2009) 67–76. doi: 10.1080/03602530902722679.

KRISHNAMURTHY, Janakiraman *et al.* - p16INK4a induces an age-dependent decline in islet regenerative potential. **Nature**. . ISSN 1476-4687. 443:7110 (2006) 453–7. doi: 10.1038/nature05092.

KROEMER, G.; DALLAPORTA, B.; RESCHE-RIGON, M. - The mitochondrial death/life regulator in apoptosis and necrosis. **Annual review of physiology**. . ISSN 0066-4278. 60:1998) 619–42. doi: 10.1146/annurev.physiol.60.1.619.

KRTOLICA, A. *et al.* - Senescent fibroblasts promote epithelial cell growth and tumorigenesis: a link between cancer and aging. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. . ISSN 0027-8424. 98:21 (2001) 12072–7. doi: 10.1073/pnas.211053698.

KRTOLICA, Ana - Stem cell: balancing aging and cancer. **The international journal of biochemistry & cell biology**. . ISSN 1357-2725. 37:5 (2005) 935–41. doi: 10.1016/j.biocel.2004.10.007.

LANGE, Titia DE - Protection of mammalian telomeres. **Oncogene**. ISSN 0950-9232. 21:4 (2002) 532–40. doi: 10.1038/sj.onc.1205080.

LANTOS, P. L.; PAPP, M. I. - Cellular pathology of multiple system atrophy: a review. **Journal**

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada **of neurology, neurosurgery, and psychiatry**. ISSN 0022-3050. 57:2 (1994) 129–133. doi: 10.1136/jnnp.57.2.129.

LIBBY, Anne M. et al. - Patient-Level Medication Regimen Complexity Across Populations With Chronic Disease. **Clinical Therapeutics**. ISSN 01492918. 35:4 (2013). doi: 10.1016/j.clinthera.2013.02.019.

LINDEMAN, R. D. - Overview: renal physiology and pathophysiology of aging. **American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation**. . ISSN 0272-6386. 16:4 (1990) 275–82.

LINNEBUR, Sunny A. et al. - Patient-level medication regimen complexity in older adults with depression. **Clinical Therapeutics**. ISSN 1879114X. 36:11 (2014) 1538–1546. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.10.004.

LIPSITZ, L. A.; GOLDBERGER, A. L. - Loss of «complexity» and aging. Potential applications of fractals and chaos theory to senescence. **JAMA**. . ISSN 0098-7484. 267:13 (1992) 1806–9.

LOESSNER, A. et al. - Regional cerebral function determined by FDG-PET in healthy volunteers: normal patterns and changes with age. **Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine**. . ISSN 0161-5505. 36:7 (1995) 1141–9.

LONG, J. M. et al. - What counts in brain aging? Design-based stereological analysis of cell number. **The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences**. . ISSN 1079-5006. 54:10 (1999) B407-17.

LOPEZ, A. D.; MURRAY, C. C. - The global burden of disease, 1990-2020. **Nature medicine**. . ISSN 1078-8956. 4:11 (1998) 1241–3. doi: 10.1038/3218.

MA, W. et al. - Chronological ageing and photoageing of the fibroblast and the dermal connective tissue. . ISSN 0307-6938. 26:7 (2001) 592–9. doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.00905.X.

MADDREY, Willis C. - Drug-induced hepatotoxicity: 2005. **Journal of clinical gastroenterology**. ISSN 0192-0790. 39:4 Suppl 2 (2005) S83-9.

MANGONI, A. A.; JACKSON, S. H. D. - Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: Basic principles and practical applications. **British Journal of Clinical Pharmacology**. ISSN 03065251. 57:1 (2004) 6–14. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x.

MARENGONI, A. et al. - Multimorbidity: Epidemiology and Models of Care. **BioMed**

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada **research international**. ISSN 2314-6141. 2016:2016) 7029027. doi: 10.1155/2016/7029027.

MARENGONI, Alessandra et al. - Prevalence of chronic diseases and multimorbidity among the elderly population in Sweden. **American Journal of Public Health**. ISSN 00900036. 98:7 (2008) 1198–1200. doi: 10.2105/AJPH.2007.121137.

MARTIN, L. J. - Neuronal cell death in nervous system development, disease, and injury (Review). **International journal of molecular medicine**. . ISSN 1107-3756. 7:5 (2001) 455–78.

MARTIN, Staci et al. - The Antiretroviral Regimen Complexity Index. A novel method of quantifying regimen complexity. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**. . ISSN 1525-4135. 45:5 (2007) 535–44. doi: 10.1097/QAI.0b013e31811ed1f1.

MARTINIS, Massimo DE et al. - Inflamm-ageing and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity. **FEBS letters**. . ISSN 0014-5793. 579:10 (2005) 2035–9. doi: 10.1016/j.febslet.2005.02.055.

MASORO, E. J. - Caloric restriction and aging: an update. **Experimental gerontology**. . ISSN 0531-5565. 35:3 (2000) 299–305.

MCNICHOLL, Ian - **Adverse Effects of Antiretroviral Drugs** [Em linha], atual. 2012. Disponível em WWW:<URL:<http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=ar-05-01>>.

MELCHIORS, Ana Carolina; CORRER, Cassiano Januário; FERNANDEZ-LLIMÓS, Fernando - Tradução e validação para o português do Medication Regimen Complexity Index. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. ISSN 0066-782X. 89:4 (2007) 210–218. doi: 10.1590/S0066-782X2007001600001.

MELK, Anette et al. - Cell senescence in rat kidneys in vivo increases with growth and age despite lack of telomere shortening. **Kidney international**. . ISSN 0085-2538. 63:6 (2003) 2134–43. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00032.x.

MILLER, Mark D.; MARTY, Melanie A. - Impact of environmental chemicals on lung development. **Environmental health perspectives**. . ISSN 1552-9924. 118:8 (2010) 1155–64. doi: 10.1289/ehp.0901856.

MOLOFSKY, Anna V et al. - Increasing p16INK4a expression decreases forebrain progenitors and neurogenesis during ageing. **Nature**. ISSN 1476-4687. 443:7110 (2006) 448–52. doi: 10.1038/nature05091.

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada
MORGADO, M. *et al.* – Medicamentos Potencialmente Perigosos em Meio Hospitalar. **Boletim do cim.** ROF 108 (Ju:2013) 3–4.

MORSCH, Lisoni Muller *et al.* - Complexidade Da Farmacoterapia Em Idosos Atendidos Em Uma Farmácia Básica No Sul Do Brasil. **Infarma - Ciências Farmacêuticas.** ISSN 2318-9312. 27:4 (2016) 239. doi: 10.14450/2318-9312.v27.e4.a2015.pp239-247.

MUIR, J. L. - Acetylcholine, aging, and Alzheimer's disease. **Pharmacology, biochemistry, and behavior.** ISSN 0091-3057. 56:4 (1997) 687–96.

MÜLLER, B.; SEIFART, C.; BARTH, P. J. - Effect of air pollutants on the pulmonary surfactant system. **European journal of clinical investigation.** ISSN 0014-2972. 28:9 (1998) 762–77.

NEWTON, J. L. - Changes in upper gastrointestinal physiology with age. **Mechanisms of ageing and development.** ISSN 0047-6374. 125:12 (2004) 867–70. doi: 10.1016/j.mad.2004.05.007.

OBSERVATÓRIO NACIONAL DAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS - 11º Relatório Prevenir as Doenças Respiratórias Acompanhar e Reabilitar os Doentes. (2016) 261.

OMS - **Guia Global: Cidade Amiga do Idoso** [Em linha], atual. 2008. Disponível em WWW:<URL:<http://www.who.int/ageing/GuiaAFCPortuguese.pdf>>.

PARADIS, V. *et al.* - Replicative senescence in normal liver, chronic hepatitis C, and hepatocellular carcinomas. **Human pathology.** . ISSN 0046-8177. 32:3 (2001) 327–32. doi: 10.1053/hupa.2001.22747.

PAWELEC, Graham - Immunity and ageing in man. **Experimental gerontology.** ISSN 0531-5565. 41:12 (2006) 1239–42. doi: 10.1016/j.exger.2006.09.005.

PILOTTO, Alberto - Aging and upper gastrointestinal disorders. **Best practice & research. Clinical gastroenterology.** ISSN 1521-6918. 18 Suppl:2004) 73–81. doi: 10.1016/j.bpg.2004.06.015.

POSTLE, A. D. *et al.* - Deficient hydrophilic lung surfactant proteins A and D with normal surfactant phospholipid molecular species in cystic fibrosis. **American journal of respiratory cell and molecular biology.** ISSN 1044-1549. 20:1 (1999) 90–8. doi: 10.1165/ajrcmb.20.1.3253.

PRAZERES, Filipe; SANTIAGO, Luiz - Prevalence of multimorbidity in the adult population attending primary care in Portugal: a cross-sectional study. **BMJ open.** ISSN 2044-6055. 5:9 (2015) e009287. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009287.

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada
PRICE, Jo S. *et al.* - The role of chondrocyte senescence in osteoarthritis. **Aging cell**. ISSN 1474-9718. 1:1 (2002) 57–65.

PRINZ, P. N. *et al.* - Plasma growth hormone during sleep in young and aged men. **Journal of gerontology**. ISSN 0022-1422. 38:5 (1983) 519–24.

RABE, Klaus F. *et al.* - Update in Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2006. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. ISSN 1073-449X. 175:12 (2007) 1222–1232. doi: 10.1164/rccm.200704-586UP.

RAMIREZ, Lisa Ysela *et al.* - Potential chemotherapy side effects: What do oncologists tell parents? **Pediatric Blood and Cancer**. ISSN 15455009. 52:4 (2009) 497–502. doi: 10.1002/pbc.21835.

RAO, Rammohan V; BREDESEN, Dale E. - Misfolded proteins, endoplasmic reticulum stress and neurodegeneration. **Current opinion in cell biology**. ISSN 0955-0674. 16:6 (2004) 653–62. doi: 10.1016/j.ceb.2004.09.012.

REAVEN, E. *et al.* - Effect of age and diet on insulin secretion and insulin action in the rat. **Diabetes**. ISSN 0012-1797. 32:2 (1983) 175–80.

RESSLER, Sigrun *et al.* - p16INK4A is a robust in vivo biomarker of cellular aging in human skin. **Aging cell**. ISSN 1474-9718. 5:5 (2006) 379–89. doi: 10.1111/j.1474-9726.2006.00231.x.

RICH-EDWARDS, J. W. *et al.* - Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. **BMJ (Clinical research ed.)**. ISSN 0959-8138. 315:7105 (1997) 396–400.

RICHTER, J. E. - Gastroesophageal reflux disease in the older patient: presentation, treatment, and complications. **The American journal of gastroenterology**. ISSN 0002-9270. 95:2 (2000) 368–73. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.t01-1-01791.x.

RIJKEN, Feiko *et al.* - Pathophysiology of photoaging of human skin: Focus on neutrophils. ISSN 1474-905X. 5:2 (2006) 184–9. doi: 10.1039/B502522B.

RINEHART, C. A.; TORTI, V. R. - Aging and cancer: the role of stromal interactions with epithelial cells. **Molecular carcinogenesis**. ISSN 0899-1987. 18:4 (1997) 187–92.

ROSA, Janicéli; REGINA, Márcia; ALVARENGA, Martins - Índice de complexidade de farmacoterapia do idoso dependente para autocuidado na atenção primária *. 2009) 28–33.

RUBIN, Janet; RUBIN, Clinton; JACOBS, Christopher Rae - Molecular pathways mediating

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada
mechanical signaling in bone. **Gene**. ISSN 0378-1119. 367:2006) 1–16. doi: 10.1016/j.gene.2005.10.028.

SAEDDER, Eva A. et al. - Identifying high-risk medication: A systematic literature review. **European Journal of Clinical Pharmacology**. ISSN 14321041. 70:6 (2014) 637–645. doi: 10.1007/s00228-014-1668-z.

SALZMAN, C. - Medication compliance in the elderly. **The Journal of clinical psychiatry**. ISSN 0160-6689. 56 Suppl (1:1995) 18–22; discussion 23.

SANDMAND, M. et al. - Is ageing associated with a shift in the balance between Type 1 and Type 2 cytokines in humans? **Clinical and experimental immunology**. ISSN 0009-9104. 127:1 (2002) 107–114. doi: 10.1046/j.1365-2249.2002.01736.x.

SACHS, D. L.; MARGHOOB, A. A.; HALPERN, A. - Skin cancer in the elderly. **Clinics in geriatric medicine**. ISSN 0749-0690. 17:4 (2001) 715–38, vii.

SCHMUCKER, Douglas L. - Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease? **Experimental gerontology**. ISSN 0531-5565. 40:8–9 (2005) 650–9. doi: 10.1016/j.exger.2005.06.009.

SINGH, Gurcharan; HANEEF, Nayeem Sadath; UDAY, A. - Nail changes and disorders among the elderly. **Indian journal of dermatology, venereology and leprology**. ISSN 0378-6323. 71:6 (2005) 386–92.

SHIP, J. A. et al. - Geriatric oral health and its impact on eating. **Journal of the American Geriatrics Society**. ISSN 0002-8614. 44:4 (1996) 456–64.

SIAN, J. et al. - Parkinson's disease: a major hypokinetic basal ganglia disorder. **Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)**. ISSN 0300-9564. 106:5–6 (1999) 443–76. doi: 10.1007/s007020050171.

SJÖBECK, M.; DAHLÉN, S.; ENGLUND, E. - Neuronal loss in the brainstem and cerebellum-part of the normal aging process? A morphometric study of the vermis cerebelli and inferior olivary nucleus. **The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences**. ISSN 1079-5006. 54:9 (1999) B363-8.

STAMPFER, M. J. et al. - A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. **The New England journal of medicine**. ISSN 0028-4793. 325:6 (1991) 373–81. doi: 10.1056/NEJM199108083250601.

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada
STEIN, Stephanie Aleskow et al. - A review of the efficacy and safety of oral antidiabetic drugs. **Expert Opin Drug Saf.** ISSN 1744-764X. 12:2 (2013) 153–175. doi: 10.1517/14740338.2013.752813.A.

SUTTON H. M., Ph; Mitchell - Helicobacter pylori in the 21st century. June 2010 (2010). doi: 10.1079/9781845935948.0000.

TEPPERMAN, Barry L.; SOPER, Brian D.; CHANG, Qing - Effect of protein kinase C activation on intracellular Ca²⁺ signaling and integrity of intestinal epithelial cells. **European journal of pharmacology.** ISSN 0014-2999. 518:1 (2005) 1–9. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.06.008.

THEODOSAT, Athena et al. - Skin diseases of the lower extremities in the elderly. **Dermatologic Clinics.** ISSN 0733-8635. 22:1 (2001) 13–21. doi: 10.1016/S0733-8635(03)00113-X.

TIMIRAS, Paola - **Physiological Basis of Aging and Geriatrics Fourth Edition.** ISBN 9780849373053.

THOMPSON, C. B. - Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. **Science (New York, N.Y.).** ISSN 0036-8075. 267:5203 (1995) 1456–62.

TIMM, J. A.; THOMAN, M. L. - Maturation of CD4⁺ lymphocytes in the aged microenvironment results in a memory-enriched population. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950).** ISSN 0022-1767. 162:2 (1999) 711–7.

VASILE, E. et al. - Differential expression of thymosin beta-10 by early passage and senescent vascular endothelium is modulated by VPF/VEGF: evidence for senescent endothelial cells in vivo at sites of atherosclerosis. **FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.** ISSN 0892-6638. 15:2 (2001) 458–66. doi: 10.1096/fj.00-0051com.

VILLAVERDE CABRAL, Manuel; ALCÂNTARA DA SILVA, Pedro - A ADESÃO À TERAPÊUTICA EM PORTUGAL: ATITUDES E COMPORTAMENTOS DA POPULAÇÃO PORTUGUESA PERANTE AS PRESCRIÇÕES MÉDICAS. APIFARMA. 2010) 35.

WARNER, H. R.; FERNANDES, G.; WANG, E. - A unifying hypothesis to explain the retardation of aging and tumorigenesis by caloric restriction. **The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences.** ISSN 1079-5006. 50:3 (1995) B107-9.

Análise descritiva do índice de complexidade da farmacoterapia e identificação de medicamentos potencialmente perigosos numa população geriátrica institucionalizada
WEBMD - **Carbamazepine Side Effects** [Em linha], atual. 2015. Disponível em WWW:<URL:http://www.webmd.com/drugs/2/drug-1493-5/carbamazepine-oral/carbamazepine---oral/details/list-sideeffects>.

WEISS, Carlos O. - Frailty and Chronic Diseases in Older Adults. **Clinics in Geriatric Medicine**. ISSN 07490690. 27:1 (2011) 39–52. doi: 10.1016/j.cger.2010.08.003.

WILMOTH, JR - Human longevity in historical perspective. **Physiological basis of aging and geriatrics**. 2002).

WHO - WHO | Definition of an older or elderly person. **WHO**. 2016.

WHO EUROPE - Healthy ageing. 2015.

YAAR, M.; GILCHREST, B. A. - Ageing and photoageing of keratinocytes and melanocytes. **Clinical and Experimental Dermatology**. ISSN 0307-6938. 26:7 (2001) 583–591. doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.00895.x.

YAAR, Mina *et al.* - Skin aging. **Clinics in Geriatric Medicine**. ISSN 0749-0690. 17:4 (1992) 617–630. doi: 10.1016/S0749-0690(05)70089-6.

ZANNI, Franco *et al.* - Marked increase with age of type I cytokines within memory and effector/cytotoxic CD8+ T cells in humans: a contribution to understand the relationship between inflammation and immunosenescence. **Experimental gerontology**. ISSN 0531-5565. 38:9 (2003) 981–7.

ZHANG, Y. L.; KELSEN, S. G. - Effects of aging on diaphragm contractile function in golden hamsters. **The American review of respiratory disease**. ISSN 0003-0805. 142:6 Pt 1 (1990) 1396–401. doi: 10.1164/ajrccm/142.6_Pt_1.1396.

ZOUBOULIS, C. C.; BOSCHNAKOW, A. - Chronological ageing and photoageing of the human sebaceous gland. **Clinical and Experimental Dermatology**. ISSN 0307-6938. 26:7 (2001) 600–607. doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.00894.x.

Anexos

Anexo I



FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

COMISSÃO DE ÉTICA DA FMUC

Of. Ref^a **117-CE-2015**

Data 31/XI/2015

C/C aos Exmos. Senhores

Investigadores e co-investigadores

Exmo Senhor

Prof. Doutor Duarte Nuno Vieira

Director da Faculdade de Medicina de
Universidade de Coimbra

Assunto: Pedido de parecer à Comissão de Ética - Projecto de Investigação autónomo (ref^a CE-123/2015).

Investigador(a) Principal: Maria Margarida Coutinho de Seabra Castel-Branco Caetano

Co-Investigador(es): Isabel Vitória Neves de Figueiredo Santos Pereira, Fernando Fernández-Llimos, Alice Alexandra Pinto da Silva, Maria João da Cruz Mendes, Hugo Miguel da Silva Mouteira e Cátia Cristele Pereira Bento

Título do Projecto: "Avaliação dos resultados clínicos da medicação em idosos institucionalizados".

A Comissão de Ética da Faculdade de Medicina, após análise do projecto de investigação supra identificado, decidiu emitir o parecer que a seguir se transcreve: "**Parecer Favorável**".

Queira aceitar os meus melhores cumprimentos.

O Presidente,

Prof. Doutor João Manuel Pedroso de Lima

SERVIÇOS TÉCNICOS DE APOIO À GESTÃO - STAG • COMISSÃO DE ÉTICA

Pólo das Ciências da Saúde • Unidade Central

Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-354 COIMBRA • PORTUGAL

Tel.: +351 239 857 707 (Ext. 542707) | Fax: +351 239 823 236

E-mail: comissaocetica@fmed.uc.pt | www.fmed.uc.pt

Anexo II

Declaração de Consentimento Informado

Declaro ter sido informado da realização de um estudo científico sobre a **Avaliação da Medicação Potencialmente Inapropriada no Idoso** no Lar em que me encontro.

Foi-me explicado de forma precisa o objetivo do estudo e o motivo de ter sido recrutado.

Ao concordar em participar neste estudo, aceito ceder dados pessoais e dados relativos aos meus problemas de saúde e à medicação que tomo, bem como outros dados que sejam relevantes para a elaboração da minha ficha pessoal. Sei que este estudo irá contribuir para um melhor controlo da doença e da qualidade de vida dos doentes idosos.

A minha participação é inteiramente voluntária, podendo recusar ou em qualquer momento desistir, sem que isso me traga qualquer prejuízo ou que essa decisão afete os cuidados de saúde que me são prestados.

Compreendo que a informação sobre mim recolhida será tratada de forma confidencial e os dados recolhidos serão utilizados exclusivamente para fins científicos.

Nestes termos, declaro:

- Tomei conhecimento das condições de participação, as quais aceito.
- Autorizo a utilização dos dados recolhidos para efeitos do presente estudo.

Assinatura do Participante ou do seu Representante Legal:

_____ Data: _____

Assinatura dos Investigadores Responsáveis:

