



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Catarina Outor Monteiro Diogo

COMPARAÇÃO ENTRE OS CRITÉRIOS DE BEERS 2019
E A LISTA EURO-FORTA 2018 NA
IDENTIFICAÇÃO DE MEDICAÇÃO POTENCIALMENTE
INAPROPRIADA EM IDOSOS PORTUGUESES NO
CONTEXTO DE CUIDADOS PRIMÁRIOS DE SAÚDE

Dissertação orientada pela Professora Doutora Ana Marta Lavrador
e pelo Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos e apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para
apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado
em Farmacologia Aplicada.

Setembro de 2023

1 2 9 0



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Catarina Outor Monteiro Diogo

**COMPARAÇÃO ENTRE OS CRITÉRIOS DE BEERS 2019 E A LISTA
EURO-FORTA 2018
NA IDENTIFICAÇÃO DE MEDICAÇÃO POTENCIALMENTE
INAPROPRIADA EM IDOSOS PORTUGUESES NO CONTEXTO DE
CUIDADOS PRIMÁRIOS DE SAÚDE**

Dissertação orientada pela Professora Doutora Ana Marta Lavrador e pelo Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado em Farmacologia Aplicada.

Setembro 2023

Agradecimentos

Ao meu marido, Rui: sem ti, nada disto teria sido possível. Um obrigada nunca será suficiente.

Aos meus pais, Filomena e Luís, e à minha irmã, Sara: o meu apoio de todas as horas, de sempre e para sempre.

Aos meus orientadores, Senhora Professora Doutora Marta Lavrador e Senhor Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos, por toda a ajuda e dedicação que demonstraram durante a realização deste trabalho.

À minha orientadora no âmbito da Residência Farmacêutica, Doutora Maria Helena Duarte, por todos os ensinamentos e sugestões, preciosos para aprimorar este meu trabalho.

A todos os que contribuíram para o meu sucesso,

MUITO OBRIGADA!

Índice

Índice de Figuras.....	6
Índice de Tabelas.....	6
Resumo.....	9
Abstract.....	10
Lista de Abreviaturas e Acrónimos.....	11
Introdução	13
Envelhecimento Populacional – uma Realidade Galopante.....	14
Alterações Farmacocinéticas no Idoso.....	15
Alterações Farmacodinâmicas no Idoso.....	17
Polimedicação no Idoso.....	19
Prescrição e Medicação Inapropriada no Idoso.....	21
Instrumentos de Avaliação da Medicação e Prescrição Potencialmente Inapropriada no Idoso.....	23
Critérios Implícitos.....	23
Critérios Explícitos.....	24
Ferramentas Computorizadas de Apoio à Decisão Clínica.....	32
Objetivos do Estudo	35
Métodos	37
Desenho do Estudo.....	37
População do Estudo.....	37
Abordagem Teórica.....	38
Abordagem Prática.....	38
Análise Estatística.....	39
Resultados	41
Abordagem Teórica.....	41
Abordagem Prática.....	48
População em Estudo.....	48
Aplicação dos Critérios de Beers.....	52
Aplicação da Lista EURO-FORTA.....	55
Discussão	61
Abordagem Teórica.....	61
Abordagem Prática.....	85
Análise Comparativa de Ambos os Instrumentos.....	87
Integração dos Instrumentos num Sistema de Apoio à Decisão Clínica.....	96
Limitações.....	99
Conclusão e Perspetivas Futuras	101
Bibliografia	103
Anexos	125

Índice de Figuras

Figura 1 – Histograma de Distribuição Etária da população do estudo.....	49
Figura 2 – Q-Q plot Normal da Variável Idade.....	50
Figura 3 – Box-plot da Distribuição do nº total de medicamentos.....	50
Figura 4 – Box-plot da Distribuição do nº de diagnósticos.....	51

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Lista de Fármacos classificados como potencialmente inapropriados de acordo com os critérios de Beers, mas não segundo a lista EURO-FORTA.	41
Tabela 2 – Análise detalhada dos fármacos classificados como potencialmente inapropriados de acordo com os critérios de Beers, mas não segundo a lista EURO-FORTA, segundo a classificação ATC.	42
Tabela 3 – Lista de Fármacos classificados como potencialmente inapropriados de acordo a lista EURO-FORTA, mas não segundo os critérios de Beers.	43
Tabela 4 – Análise detalhada dos fármacos classificados como potencialmente inapropriados de acordo a lista EURO-FORTA, mas não segundo os critérios de Beers, segundo a classificação ATC.	44
Tabela 5 – Lista de fármacos recomendados pela lista EURO-FORTA, mas classificados como potencialmente inapropriados de acordo com os critérios de Beers.	45
Tabela 6 – Análise detalhada dos fármacos recomendados pela lista EURO-FORTA, mas classificados como potencialmente inapropriados de acordo com os critérios de Beers, segundo a classificação ATC.	46
Tabela 7 – Diagnósticos ativos na USF mencionados nos critérios de Beers, mas não contemplados na lista EURO-FORTA.	47
Tabela 8 – Diagnósticos ativos na USF mencionados na lista EURO-FORTA, mas não contemplados nos critérios de Beers.	47
Tabela 9 – Características da população de utentes da USF Serra da Lousã incluída no estudo.	48
Tabela 10 – Análise detalhada dos PIMs identificados pelos critérios de Beers.	52
Tabela 11 – Análise detalhada dos doentes com PIMs identificados pelos critérios de Beers.	54
Tabela 12 – Análise dos PIMs mais frequentemente prescritos de acordo com a classificação ATC segundo os critérios de Beers.	55
Tabela 13 – Lista dos fármacos classificados como PIMs pelos critérios de Beers mais prescritos à população em estudo.	55
Tabela 14 – Análise detalhada dos PIMs identificados pela lista EURO-FORTA.	56
Tabela 15 – Análise detalhada dos doentes com PIMs identificados pela lista EURO-FORTA.	58
Tabela 16 – Análise dos PIMs mais frequentemente prescritos de acordo com a classificação ATC segundo a lista EURO-FORTA.	58

Tabela 17 – Lista dos fármacos classificados como PIMs mais prescritos identificados pela lista EURO-FORTA.....	59
Tabela 18 – Análise sumária referente à discussão das diferenças entre os critérios de Beers e a lista EURO-FORTA.....	82

Resumo

Introdução: A prescrição inapropriada é um fator de risco para reações adversas a medicamentos e hospitalizações em idosos. A preocupação com o seu impacto nesta faixa etária tem levado à criação de várias estratégias para subverter este problema, destacando-se as ferramentas de deteção de medicação potencialmente inapropriada (PIM), nomeadamente, os critérios de Beers e a lista EURO-FORTA.

Objetivos: Comparar os critérios de Beers 2019 com a lista EURO-FORTA 2018.

Métodos: Estudo observacional transversal realizado numa população de utentes maiores de 65 anos inscritos numa Unidade de Saúde Familiar (USF) de Portugal. *Abordagem teórica:* classificação de todos os fármacos e diagnósticos ativos da USF de acordo com as ferramentas em análise. *Abordagem prática:* cruzamento dos fármacos identificados como PIMs de acordo com ambos os instrumentos com a base de dados da USF, com consequente identificação de quais os PIMs para cada doente, tendo em conta as suas patologias.

Resultados: *Abordagem teórica:* 29 dos PIMs de acordo com os critérios de Beers não o são segundo a lista EURO-FORTA; 54 dos PIMs de acordo com a lista EURO-FORTA não o são segundo os critérios de Beers; 47 fármacos recomendados pela lista EURO-FORTA são PIMs segundo os critérios de Beers. *Abordagem prática:* foram incluídos 2775 doentes, 59,70% dos quais são polimedicados. Obteve-se uma prevalência de PIMs de 13,41%, segundo os critérios de Beers e de 35,78%, de acordo com a lista EURO-FORTA, para além de um número de PIMs superior nas mulheres, em ambos os instrumentos. Os PIMs identificados como os mais frequentemente prescritos foram as benzodiazepinas, para ambas as ferramentas, seguindo-se a classe dos antipsicóticos e dos antidepressivos.

Conclusão: Os níveis de polimedicação e de prescrição de PIMs na presença de determinadas doenças são consideráveis no idoso, no contexto dos cuidados de saúde primários, sendo ambas as ferramentas úteis na deteção de PIMs. Há, contudo, diferenças importantes nos fármacos que elas incluem, que devem ser analisadas individualmente, sob o ponto de vista farmacoterapêutico. Relativamente à integração das ferramentas num sistema de apoio à decisão clínica, conclui-se que ambos os instrumentos devem ser informatizados em conjunto, de forma a se tirar partido das vantagens de cada um e colmatando as falhas que ambos apresentam.

Palavras-chave: Critérios de Beers; Lista EURO-FORTA; Medicação Potencialmente Inapropriada; Ferramentas Computorizadas de Apoio à Decisão Clínica; Portugal

Abstract

Introduction: Inappropriate prescription is a risk factor for adverse drug reactions and hospitalizations in the elderly. Concerns about its impact in this age group have led to the development of various strategies to address this issue, with a focus on tools for detecting potentially inappropriate medication (PIM), notably the Beers criteria and the EURO-FORTA list.

Objectives: To compare the 2019 Beers criteria with the 2018 EURO-FORTA list.

Methods: Cross-sectional observational study conducted in a population of patients over 65 years old enrolled in a family health unit in Portugal. *Theoretical approach:* classification of all drugs and active diagnoses in the family health unit according to the tools under analysis. *Practical approach:* cross-referencing drugs identified as PIMs according to both instruments with the family health unit database, resulting in the identification of PIMs for each patient, considering their conditions.

Results: *Theoretical approach:* 29 of the PIMs according to the Beers criteria are not PIMs according to the EURO-FORTA list; 54 of the PIMs according to the EURO-FORTA list are not PIMs according to the Beers criteria; 47 drugs recommended by the EURO-FORTA list are PIMs according to the Beers criteria. *Practical approach:* 2775 patients were included, 59.70% of whom are on polypharmacy. The prevalence of PIMs was 13.41% according to the Beers criteria and 35.78% according to the EURO-FORTA list, with a higher number of PIMs in women in both instruments. The most frequently prescribed PIMs were benzodiazepines for both tools, followed by antipsychotics and antidepressants.

Conclusion: The levels of polypharmacy and prescription of PIMs in the presence of certain diseases are considerable in the elderly, in the context of primary healthcare, with both tools being useful in the detection of PIMs. However, there are important differences in the drugs they include, which must be individually analyzed from a pharmacotherapeutic point of view. Regarding the integration of these tools into a clinical decision support system, it is concluded that both instruments should be computerized together in order to take advantage of the benefits of each one and to address the shortcomings that both present.

Keywords: Beers Criteria; EURO-FORTA List; Potentially Inappropriate Medication; Computerized Clinical Decision Support Tools; Portugal

Lista de Abreviaturas e Acrónimos

AAS - Ácido Acetilsalicílico

ADO - Antidiabético Oral

AINEs - Anti-Inflamatórios Não Esteróides

ATC - *Anatomical Therapeutic Chemical Code*

AVC - Acidente Vascular Cerebral

BZD - Benzodiazepina

CDSS - *Computerized Clinical Decision Support System*

DP - Desvio Padrão

DPk - Doença de Parkinson

EAM - Enfarte Agudo do Miocárdio

FORTA - *Fit fOR The Aged*

GABA - Ácido Gama-Aminobutírico

IBP - Inibidor da Bomba de Protões

INE - Instituto Nacional de Estatística

IRSN - Inibidor da Recaptação de Serotonina-Noradrenalina

ISRS - Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina

NOACS - Novos Anticoagulantes Orais

PILA - *Patientin-Focus Listing Approaches*

PIM - Medicação Potencialmente Inapropriada

SNC - Sistema Nervoso Central

USF - Unidade de Saúde Familiar

Introdução

O número e proporção de pessoas com 60 ou mais anos na população está a aumentar. Em 2019, o número de pessoas nesta faixa etária era de mil milhões. Este número é esperado atingir os 1400 milhões até 2030 e os 2100 milhões até 2050. Este aumento ocorre a um ritmo sem precedentes e vai acelerar nas décadas vindouras, particularmente nos países desenvolvidos (WHO, 2023).

Com o aumento da sobrevivência na velhice, a probabilidade de desenvolver múltiplas doenças crónicas também aumenta. De facto, a presença de duas ou mais doenças é de cerca de 40% em indivíduos com 65 anos ou mais, sendo esta prevalência ainda maior com o avançar da idade (Midão *et al.*, 2018). Assim, e devido a esta multimorbilidade, o uso de um elevado número de medicamentos por indivíduos idosos é elevado (Klotz, 2009).

Por outro lado, o complexo processo de envelhecimento envolve uma série de alterações fisiológicas. A redução progressiva na funcionalidade dos sistemas de órgãos reflete-se a nível farmacocinético e farmacodinâmico, alterando o impacto da maioria dos fármacos nesta faixa etária (Klotz, 2009; Santos *et al.*, 2015; Tillmann e Reich, 2019).

Assim, as reações adversas a medicamentos são mais frequentes e mais sérias nos idosos, bem como as interações medicamentosas (Klotz, 2009). Tal pode aumentar o risco de efeitos iatrogénicos, hospitalizações e até morte (Pereira *et al.*, 2017).

Todo este problema é intensificado com a polimedicação. De facto, a literatura demonstra que quanto maior for o número de fármacos usados por um idoso, maior será a probabilidade de este estar exposto a uma medicação potencialmente inapropriada (PIM), o que consequentemente aumenta o risco de reações adversas (Santos *et al.*, 2015).

Medicação potencialmente inapropriada pode ser definida como aquela em que os riscos ultrapassem os benefícios clínicos. O uso destes fármacos em idosos pode, portanto, aumentar a morbilidade, hospitalizações e, inclusive, a mortalidade (Santos *et al.*, 2015). Adicionalmente, a prescrição potencialmente inapropriada, à semelhança da situação anterior, ocorre, quando os riscos associados a prescrever determinado fármaco ultrapassam os seus potenciais benefícios, num doente em particular (Hill-Taylor *et al.*, 2013). A prescrição potencialmente inapropriada engloba vários cenários clínicos, como detalharemos adiante.

Atendendo ao supracitado, a prescrição inapropriada em idosos é um problema de saúde pública e requer a conceção, criação e implementação de estratégias para a debelar (Mitchell e Walker, 2020; Renom-Guiteras, Meyer e Thürmann, 2015). Estas estratégias podem ter por base examinar o processo de prescrição, procurando por PIM (Curtin, 2019).

Nos últimos 30 anos, vários têm sido os instrumentos desenvolvidos para aferir a adequação do uso de medicamentos em idosos e, deste modo, auxiliar os profissionais de saúde, e os próprios doentes, a gerir a medicação desta faixa etária, clinicamente complexa (Curtin, Gallagher e Mahony, 2019; Motter *et al.*, 2018).

Envelhecimento Populacional – uma Realidade Galopante

Durante os últimos 200 anos, a esperança média de vida duplicou, na maioria dos países desenvolvidos. A melhor qualidade da água, alimentação e higiene, o aparecimento de antibióticos, a melhoria dos cuidados de saúde e os avanços da tecnologia são apontados como os principais responsáveis pela redução da mortalidade em idade precoce (Midão *et al.*, 2018; Partridge, Deelen e Slagboom, 2018).

Atualmente, qualquer país do mundo está a ver aumentado tanto o tamanho como a proporção de idosos na sua população e estima-se que entre 2015 e 2050, a proporção de população acima dos 60 anos quase que duplique, passando de 12% para 22% (WHO, 2022).

Portugal não é exceção à regra e confirma esta tendência. Segundo a base de dados PORDATA, enquanto, em 2001, o índice de envelhecimento se traduzia em 102 idosos por cada 100 jovens, atualmente, e de acordo com os Censos 2021, ronda os 182 idosos por cada 100 jovens (PORDATA, 2021). Aliado a isso, e segundo projeções de população residente do Instituto Nacional de Estatística, é esperado que, entre 2018 e 2080, o número de idosos (65 e mais anos) passe de 2,2 para 3,0 milhões e que o índice de envelhecimento quase que duplique, passando para 300 idosos por cada 100 jovens (Instituto Nacional de Estatística, 2020).

É importante, ainda, salientar que, aliada ao aumento da esperança média de vida, também a baixa natalidade que se verifica, em particular, nos países mais desenvolvidos, contribui para o aumento do envelhecimento da população (Christensen *et al.*, 2009). Esta realidade também se observa em Portugal, tal como se pode ver pelo decréscimo do índice sintético de fecundidade, que passou de 3,2 filhos, por mulher em idade fértil, em 1960, para 1,34, em 2021 (PORDATA, 2021).

Apesar de tudo, o aumento da esperança média de vida não é igualmente acompanhado em termos de saúde (Mitchell e Walker, 2020). Evidências demonstram que a proporção de anos de vida com saúde se tem mantido constante, sugerindo que os anos de vida adicionais não são vividos com a melhor qualidade de vida (WHO, 2022).

Alterações Farmacocinéticas no Idoso

O processo de envelhecimento é caracterizado por alterações estruturais e funcionais que afetam todos os sistemas de órgãos e reduzem a capacidade homeostática (Mangoni e Jackson, 2003). Estas alterações fisiológicas vão influenciar não só os efeitos que os fármacos vão ter no organismo (farmacodinâmica), mas também a forma como o corpo humano vai absorver, distribuir, metabolizar e excretar esses mesmos fármacos (farmacocinética) (Kaufman, 2011).

Apesar de haver evidências contraditórias relativamente à relevância clínica de algumas alterações, sabe-se que, relativamente à absorção de medicamentos, esta parece ser afetada com o avançar da idade (Andres *et al.*, 2019; Tillmann e Reich, 2019). No estômago, verifica-se a diminuição da secreção de ácido clorídrico, resultando numa elevação do pH (Andres *et al.*, 2019; Mangoni e Jackson, 2003; Tillmann e Reich, 2019). Ora, para medicamentos que necessitem de ambiente ácido para dissolução, ativação ou absorção, vai observar-se um atraso na sua resposta terapêutica. Por outro lado, no caso de fármacos que precisem de um ambiente mais básico, vamos ter uma velocidade aumentada (Tillmann e Reich, 2019).

Também o esvaziamento gástrico parece ser atrasado, como parte do processo de envelhecimento, podendo modificar a taxa de absorção. Apesar disso, não parece impactar a extensão da absorção, traduzindo-se em pouca relevância clínica quando falamos de medicação crónica (Hutchison e O'Brien, 2007; Tillmann e Reich, 2019).

Além disso, parece ainda haver mudanças na motilidade gástrica e um abrandamento do trânsito intestinal (Andres *et al.*, 2019).

À medida que envelhecemos, vamos perdendo massa muscular e água corporal e, por sua vez, vamos aumentando a percentagem de massa gorda. Desta forma, a diminuição da água corporal vai conduzir à diminuição do volume de distribuição de fármacos hidrofílicos (lítio, digoxina), resultando num aumento das suas concentrações plasmáticas. Por outro lado, os fármacos lipofílicos vão ter o seu volume de distribuição aumentado. (Andres *et al.*, 2019; Klotz, 2009; Mangoni e Jackson, 2003; Tillmann e Reich, 2019). Este aumento do volume de distribuição para fármacos lipofílicos resulta num aumento do tempo de semi-vida, levando a acumulação do fármaco (Andres *et al.*, 2019; Tillmann e Reich, 2019; Turnheim, 2003). Este mecanismo é uma das principais razões pelo qual o uso do diazepam – altamente lipofílico – é tão problemático em idosos (Tillmann e Reich, 2019).

É ainda de salientar que no caso específico dos idosos mais frágeis, estes vão começar a perder massa gorda, o que implicará, novamente, alterações nos volumes de distribuição (Tillmann e Reich, 2019; Turnheim, 2003).

Outra potencial alteração farmacocinética prende-se com a ligação às proteínas plasmáticas, nomeadamente com a diminuição da albumina sérica com o avançar da idade (Andres *et al.*, 2019). Esta diminuição vai afetar sobretudo os fármacos ácidos (diazepam, fenitoína, varfarina, ácido salicílico) que se tendem a ligar à albumina. Já os fármacos básicos (lidocaína, propranolol) ligam-se à α 1-glicoproteína ácida, cujos níveis não são particularmente afetados pelo envelhecimento (Andres *et al.*, 2019; Cusack, 2004; Mangoni e Jackson, 2003). Ainda assim, a diminuição de albumina associa-se maioritariamente a situações de desnutrição ou doença aguda, apresentando, por isso, pouca relevância clínica (Klotz, 2009; Mangoni e Jackson, 2003; Tillmann e Reich, 2019).

Outra alteração que é apontada é o aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, que se traduz na passagem inapropriada de mediadores e fármacos do plasma para o sistema nervoso central (Andres *et al.*, 2019; Farrall e Wardlaw, 2009).

Relativamente ao metabolismo dos fármacos, também este é afetado pelas alterações inerentes ao processo de envelhecimento. Sabe-se que o fluxo sanguíneo hepático se reduz em 40% e que a massa do fígado tem uma diminuição de 25% a 35%. Assim, verifica-se uma redução do efeito de primeira passagem hepático, que se traduz no aumento da biodisponibilidade de vários fármacos, de que são exemplo a amitriptilina, a morfina e o propranolol (Klotz, 2009; Pond e Tozer, 1984; Tillmann e Reich, 2019). Por outro lado, medicamentos que sejam ativados nas vias hepáticas terão a sua conversão a metabolito ativo atrasada ou diminuída, como é o caso dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina II (Jansen e Brouwers, 2012; Tillmann e Reich, 2019).

Antes da sua excreção final, a maioria dos fármacos é biotransformada em metabolitos mais polares, pela CYP450, no fígado (Klotz, 2009). No entanto, a diminuição de volume hepático vai influenciar este processo, verificando-se uma diminuição das enzimas microssomais hepáticas (Andres *et al.*, 2019) e um comprometimento das reações de fase I (oxidação, redução, hidrólise) mediadas por CYP (mais do que as de fase II - glucuronidação, acetilação, sulfatação - que parecem manter-se relativamente preservadas) (Klotz, 2009). Por outro lado, sabe-se que a *clearance* hepática depende da capacidade do fígado metabolizar o fármaco do sangue que por lá passa (taxa de extração hepática) e do fluxo sanguíneo hepático (Jansen e Brouwers, 2012; Mangoni e Jackson, 2003). Assim sendo, a diminuição deste último

vai afetar, particularmente, a eliminação de fármacos com elevada *clearance* hepática (lidocaína, petidina, propranolol) (Klotz, 2009; Mangoni e Jackson, 2003), aumentando o seu tempo de semi-vida (Andres *et al.*, 2019).

Finalmente, no que à excreção diz respeito, é sabido que a função renal diminui de forma significativa no idoso, nomeadamente com a progressiva redução da massa renal, do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular (Andres *et al.*, 2019). Esta última diminui entre 25% a 50% desde os 20 aos 90 anos, devido à redução do número de glomérulos funcionais, consequência do desenvolvimento progressivo de glomeruloesclerose no rim (Turnheim, 2003).

A *clearance* da creatinina é o indicador mais comumente usado para avaliar a taxa de filtração glomerular (Hutchison e O'Brien, 2007). No entanto, nos idosos, apesar da diminuição da *clearance*, os níveis de creatinina sérica não aumentam, devido à perda de massa muscular associada à idade (Hutchison e O'Brien, 2007; Mangoni e Jackson, 2003). Desta forma, a creatinina sérica deixa de ser um indicador adequado para avaliar a função renal em idosos (Mangoni e Jackson, 2003), existindo fórmulas mais apropriadas para o cálculo da estimativa da taxa de filtração glomerular, nomeadamente a Cockcroft-Gault, a *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) ou a *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD).

Assim, considerando estas alterações, é esperado um declínio da *clearance* de todos os fármacos que sejam eliminados por via renal (Turnheim, 2003). Tal contexto resulta num aumento do tempo de semivida desses fármacos e no aumento da sua concentração plasmática (Andres *et al.*, 2019). Isto torna-se particularmente grave no caso de fármacos com margem terapêutica estreita, como por exemplo a digoxina, o lítio e aminoglicosídeos, acarretando implicações clínicas e toxicológicas significativas (Klotz, 2009; Mangoni e Jackson, 2003; Tillmann e Reich, 2019). De facto, o declínio da função renal está intimamente ligado à incidência de reações adversas a medicamentos (Turnheim, 2003).

Alterações Farmacodinâmicas no Idoso

À parte da concentração no local ativo, a magnitude do efeito de um fármaco depende do número de recetores no órgão alvo, da habilidade das células responderem à ocupação do recetor (transdução de sinal) e de processos contrarregulatórios que preservam o equilíbrio funcional. Assim, para além da farmacocinética, também a farmacodinâmica de um fármaco pode ser modificada no idoso (Turnheim, 2003).

Apesar de o resultado ser, na generalidade, o aumento da sensibilidade aos fármacos, uma diminuição da resposta também pode ocorrer, já que o efeito da idade é variável, tornando as generalizações difíceis (Hutchison e O'Brien, 2007; Mangoni e Jackson, 2003).

Uma das características fundamentais do envelhecimento é a redução dos mecanismos homeostáticos. Assim, após uma perturbação farmacológica de uma função fisiológica, é necessário mais tempo para regressar ao estado inicial, já que as medidas contrarreguladoras estão diminuídas. Assim, os efeitos dos fármacos são menos atenuados nos idosos, o que precipita reações adversas mais acentuadas neste grupo. Um exemplo típico deste quadro é o aumento da suscetibilidade dos idosos à hipotensão ortostática - potenciada pelo decréscimo da *compliance* arterial e da resposta reflexa barorreceptora -, em resposta a fármacos passíveis de a provocarem (antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, opióides) (Hutchison e O'Brien, 2007; Turnheim, 2003). Tal pode resultar em síncope e quedas, comumente reportadas em idosos (Tillmann e Reich, 2019).

Também com a idade se verifica um declínio da homeostase dos fluídos e eletrólitos, que reduz a capacidade de os idosos lidarem com alterações nestes componentes. Tal traduz-se numa maior suscetibilidade a reações adversas como hiponatremia, hipercaliémia e desidratação (Hutchison e O'Brien, 2007).

Os idosos são particularmente vulneráveis aos efeitos adversos de vários fármacos que atuam no sistema nervoso central (Mangoni e Jackson, 2003). Uma das causas apontadas para tal prende-se com o aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica com a idade. Isso parece dever-se à diminuição da atividade funcional da bomba de efluxo da glicoproteína P, na barreira hematoencefálica, possibilitando a passagem de mais compostos e aumentando a sua concentração no cérebro (Jansen e Brouwers, 2012; Tillmann e Reich, 2019). Este aumento de permeabilidade é apontado como uma das causas do aumento da sensibilidade às benzodiazepinas (Eldesoky, 2007; Jansen e Brouwers, 2012), bem como modificações no sistema de neurotransmissão do ácido gama-aminobutírico (GABA) (Hutchison e O'Brien, 2007). Além disso, esta situação torna-se particularmente gravosa para fármacos que, em condições normais, não atravessariam a barreira hematoencefálica, passando a fazê-lo devido às alterações de permeabilidade e levando à ocorrência de efeitos adversos a nível central (Sun *et al.*, 2003).

Com a idade, o número de neurónios dopaminérgicos e de recetores D2 da dopamina diminui, predispondo o aparecimento de sintomas extrapiramidais em idosos a tomar antipsicóticos ou metoclopramida (Turnheim, 2003). Também o número de neurónios e

recetores colinérgicos, envolvidos em vastas funções cognitivas, decresce, aumentando a sensibilidade a medicamentos anticolinérgicos, o que pode provocar agitação, confusão, danos ao nível da memória e delírio, bem como outros efeitos sistémicos, como diminuição da salivação, lacrimação, micção, defecação e esvaziamento gástrico (Jansen e Brouwers, 2012; Turnheim, 2003). Assim sendo, a prescrição de fármacos psicotrópicos parece revelar-se inapropriada numa faixa etária mais avançada (Turnheim, 2003).

Outra alteração farmacodinâmica clinicamente significativa está associada a modificações nos recetores β . Tanto os agonistas β (salbutamol), como os antagonistas (propranolol), demonstram uma redução na resposta com o avançar da idade, resultado de alterações na afinidade de ligação e *downregulation* dos recetores (Jansen e Brouwers, 2012; Mangoni e Jackson, 2003).

Um considerável número de estudos também demonstrou que a frequência de eventos hemorrágicos associados a terapia anticoagulante e em resposta à varfarina aumenta com a idade (Bauersachs, 2012; Bowie e Slattum, 2007; Jansen e Brouwers, 2012). Tal parece dever-se a uma maior inibição da síntese de fatores coagulantes ativados dependentes de vitamina K (Jansen e Brouwers, 2012).

Por fim, diminuições na tolerância à glicose com a idade - consequência da redução da secreção de insulina e da resistência à insulina -, tornam a idade avançada num fator de risco para a hipoglicémia causada por sulfonilureias (Turnheim, 2003).

Apesar de tudo, as pessoas idosas apresentam uma intervariabilidade considerável na resposta aos fármacos. Esta é multifatorial e consequência de alterações órgão-função, composição corporal, resposta pós-recetor, reserva homeostática e comorbilidades (Jansen e Brouwers, 2012). Por este motivo, os fármacos devem ser usados de forma muito cautelosa nos doentes geriátricos (Turnheim, 2003).

Polimedicação no Idoso

A nível biológico, o envelhecimento resulta do impacto da acumulação de uma grande variedade de danos moleculares e celulares, ao longo do tempo. Estes levam, gradualmente, à diminuição de capacidades físicas e mentais, ao aumento do risco de doença e, em última instância, à morte (WHO, 2022). Assim, os idosos são mais propensos a desenvolver doenças do que outras faixas etárias (Klotz, 2009).

Os medicamentos são a forma mais comum para tratar e prevenir doenças crónicas, sendo, por isso, extensivamente usados pelos idosos (Klotz, 2009; Midão et al., 2018). Deste

modo, o uso de múltiplos fármacos, comumente designado por polimedicação, é comum na população idosa, especialmente com comorbidades (Midão *et al.*, 2018).

Apesar de o termo “polimedicação” ter surgido, na literatura médica, há mais de um século e meio - referindo-se ao consumo de múltiplos fármacos ou ao uso medicamentoso excessivo - (Duerden, Avery e Payne, 2013), atualmente, conta com cerca de 143 definições, não havendo muito consenso neste aspeto (Midão *et al.*, 2018; Mortazavi *et al.*, 2016; Pazan e Wehling, 2021). Apesar disso, “a toma de 5 ou mais medicamentos” é a definição mais comumente reportada na literatura (Pazan e Wehling, 2021).

Os idosos tomam, em média, 2 a 5 medicamentos regularmente, estando a polimedicação presente em 20-50% dos doentes (Klotz, 2009). Um estudo recente, realizado em 17 países da Europa e em Israel, demonstrou que a prevalência de polimedicação variava entre 26,3% e 39,9%, em doentes com 65 anos ou mais, sendo que Portugal apresentava das mais elevadas (Midão *et al.*, 2018).

Assim, a polimedicação, juntamente com as modificações fisiológicas e patológicas características dos idosos, acarreta um risco elevado de reações adversas a medicamentos nesta faixa etária, sendo considerada um importante problema relacionado com o uso do medicamento (Kaufman, 2011; Klotz, 2009; Mortazavi *et al.*, 2016). De facto, estas reações adversas nos idosos são consideradas potenciais causas de urticária, desidratação, hipotensão, quedas (e consequentes fraturas da anca), confusão, alterações cognitivas e demência (Stegemann *et al.*, 2010). No entanto, é importante salientar que estas reações são passíveis de ser evitadas, tal como o prova um estudo de Gurwitz *et al.*, onde se descobriu que aproximadamente 95% das reações adversas são previsíveis e destas cerca de 28% são preveníveis (Gurwitz *et al.*, 2003; Stegemann *et al.*, 2010).

Apesar disso, a polimedicação tem sido associada a inúmeros *outcomes* clínicos negativos, como o aumento do risco de PIM, a não adesão à terapêutica, a duplicação terapêutica, interações medicamentosas, a “cascata de prescrição”, hospitalizações - com consequentes aumentos dos custos de saúde - e, inclusive, a morte (Komiya *et al.*, 2017; Mortazavi *et al.*, 2016; Pazan e Wehling, 2021). Além disso, o facto de haver multimorbidade torna a terapêutica mais difícil e faz com que sejam usadas várias *guidelines* diferentes, num mesmo doente. Estas, para além de encorajarem o uso de vários fármacos para tratar a única doença em que se focam, desatendem a possibilidade de comorbidades no indivíduo, bem como a toma de outros medicamentos por parte deste, o que vem agravar a já precária situação de saúde do indivíduo idoso e culmina no aparecimento dos *outcomes* clínicos acima referidos (Midão *et al.*, 2018; Mortazavi *et al.*, 2016; Pazan e Wehling, 2021).

Não obstante, e apesar de a polimedicação ter conotações negativas, há uma aceitação cada vez maior da sua pertinência, principalmente em pessoas com comorbilidades, onde esta pode, efetivamente, ser benéfica (Kaufman, 2011; Masnoon *et al.*, 2017). Assim, o que se torna importante acaba por ser identificar em que doentes a polimedicação é inapropriada, ou seja, em que casos os indivíduos estão em risco de desenvolver reações adversas aos medicamentos e outros *outcomes* clínicos negativos. Deste modo, parece haver a necessidade de adotar o termo “polimedicação apropriada”, com vista a distinguir a prescrição de “muitos” ou, por outro lado, de “demasiados” fármacos, deixando para trás a abordagem da simples contagem numérica de medicamentos (Masnoon *et al.*, 2017).

Neste sentido, a polimedicação apropriada pode ser definida como a prescrição para múltiplas e complexas condições, em circunstâncias em que o uso de medicamentos foi otimizado e prescrito de acordo com as melhores evidências. Já a polimedicação inapropriada diz respeito à prescrição de vários fármacos de forma inapropriada ou quando o benefício pretendido não é atingido (Mair *et al.*, 2017).

Prescrição e Medicação Inapropriada no Idoso

Sabe-se que a prescrição de fármacos é uma componente fundamental na prestação de cuidados de saúde às pessoas idosas (Spinewine *et al.*, 2007). No entanto, a evidência sugere que o uso de fármacos em idosos é, na maior parte das vezes, inapropriado, podendo causar morbilidade e representando um fardo clínico e económico, tanto para os doentes, como para a sociedade, sendo considerada um tema de relevo em todo o mundo (Spinewine *et al.*, 2007).

Tal parece dever-se não só às características inerentes ao envelhecimento e à complexidade da prescrição, mas também às particularidades do doente, prescritor e sistema de saúde que a afetam, tornando-a num desafio (Spinewine *et al.*, 2007). Primeiramente, e antes de se proceder à prescrição, o prescritor deve estabelecer o diagnóstico mais correto, já que com o avançar da idade, os sintomas das doenças podem tornar-se dúbios e, inclusive, serem resultado de reações adversas ou interações medicamentosas, levando a erros de diagnóstico e, conseqüentemente, a prescrição inapropriada (Kaufman, 2011). Além disso, um outro fator que pode contribuir para a prescrição inapropriada poderá ser o conhecimento inadequado de medicina geriátrica por parte dos prescritores. Adicionalmente, também o contexto em que a prescrição ocorre pode afetá-la, por exemplo, com a não promoção da revisão da medicação ou através da falta de comunicação entre os diferentes profissionais de saúde e instituições de saúde que o doente frequente (Beers *et al.*, 1993; Bradley, 1992; Spinewine *et al.*, 2005, 2007).

É ainda de referir que estão preconizados vários tipos de prescrição inapropriada:

- a subprescrição, que se refere à omissão de fármacos necessários;
- a sobreprescrição, que designa a prescrição de mais fármacos do que aqueles que são clinicamente necessários;
- e a prescrição incorreta, que define a prescrição errada de um fármaco que é necessário, que pode incluir a escolha errada do fármaco, da dosagem, da duração do tratamento, duplicação terapêutica, interações fármaco-fármaco ou fármaco-doença (Hill-Taylor *et al.*, 2013; Spinewine *et al.*, 2007).

Assim, com o aumento da complexidade farmacoterapêutica, a gestão de risco de medicamentos tem vindo a tornar-se numa importante área de investigação. Neste contexto, surge o termo “medicação potencialmente inapropriada”, usado para descrever um medicamento cujos riscos associados ultrapassem os potenciais benefícios; medicamentos significativamente associados a reações adversas e passíveis de interagir com outros; ou medicamentos com falta de indicações baseadas em evidências, especialmente quando existem outras alternativas disponíveis (Motter *et al.*, 2018; Renom-Guiteras, Meyer e Thürmann, 2015; Sharma *et al.*, 2016).

A prevalência do uso de PIMs, embora varie consoante a população, o país e a ferramenta utilizada, é elevada, situando-se entre os 18% e os 50% (Hedna, Hakkarainen e Gyllensten, 2015; Morin *et al.*, 2016; Motter *et al.*, 2018; Renom-Guiteras, Meyer e Thürmann, 2015).

Assim, o uso de medicação potencialmente inapropriada é um importante desafio de saúde pública, já que está associado a reações adversas, falha de tratamentos, hospitalizações e óbitos (Motter *et al.*, 2018; Renom-Guiteras, Meyer e Thürmann, 2015; Stegemann *et al.*, 2010). Neste sentido, os idosos, por serem dos grupos que mais consome medicamentos, mas também devido a todas as alterações fisiológicas pelas quais passam, acabam por estar mais expostos aos efeitos adversos dos PIMs (Motter *et al.*, 2018).

Deste modo, e com o objetivo de determinar que fármacos devem ser evitados ou limitados na terapêutica dos idosos, várias ferramentas para aferir a adequação da medicação têm sido desenvolvidas (Motter *et al.*, 2018; Renom-Guiteras, Meyer e Thürmann, 2015; Stegemann *et al.*, 2010).

Instrumentos de Avaliação da Medicação e Prescrição Potencialmente Inapropriada no Idoso

Tendo em conta o que tem sido abordado até aqui, é indiscutível afirmar que, no domínio da saúde pública, a otimização da prescrição em idosos é uma necessidade premente (Spinewine *et al.*, 2007).

A escassez de *guidelines* baseadas em evidência e de estudos clínicos para esta faixa etária é alarmante e contribui para o desafio que é a prescrição de fármacos em idosos (Pazan e Wehling, 2021). De facto, a prática comum de exclusão de idosos de ensaios clínicos conduz a brechas no conhecimento relativo à segurança e eficácia dos medicamentos neste grupo, pondo em causa a adequação de muitos deles (Pazan e Wehling, 2021). Também a aplicação, por vezes “cega”, de *guidelines* rígidas acarreta problemas, já que este é um grupo muito heterogéneo, ao qual o conceito “uma *guideline* para todos” não se aplica (Kuhn-Thiel *et al.*, 2014).

Posto isto, e considerando estas limitações, surgiu a necessidade de desenvolver critérios para um uso mais seguro e apropriado de medicamentos nos idosos (Kuhn-Thiel *et al.*, 2014). Assim, para aumentar a adequação da terapêutica nesta faixa etária, foi desenvolvido um número considerável de ferramentas, classificadas em critérios implícitos (baseados no julgamento clínico), explícitos (baseados em critérios objetivos) ou mistos (Pazan, Kather e Wehling, 2019; Pazan e Wehling, 2021; Renom-Guiteras, Meyer e Thürmann, 2015).

Apesar de ainda não ter sido identificado um instrumento ideal, todas as ferramentas parecem ter vantagens e desvantagens, sendo que a escolha depende do propósito do uso (prática diária, investigação) e da disponibilidade de informação (Kaufmann *et al.*, 2014; Renom-Guiteras, Meyer e Thürmann, 2015).

Critérios Implícitos

Os critérios implícitos podem ser definidos como uma revisão clínica dos medicamentos em uso, por determinado doente, tendo em conta as práticas médicas consideradas adequadas na literatura (Ribeiro *et al.*, 2005). Assim, são baseados no julgamento de um profissional de saúde, que tem em conta a situação geral do doente, os seus dados clínicos e todo o regime farmacoterapêutico (Lopez-Rodriguez *et al.*, 2020; Spinewine *et al.*, 2007) e pretendem averiguar se as prescrições correspondem (ou não) a indicações ou necessidades do doente (Lopez-Rodriguez *et al.*, 2020). Desta forma, pode dizer-se que estes critérios são específicos para cada doente (Roux *et al.*, 2021).

Apesar disso, não têm uma preocupação em definir ou padronizar critérios e falta-lhes uma estrutura de revisão baseada em consenso (Ribeiro *et al.*, 2005). Consequentemente, acabam por ser mais morosos e mais dependentes do profissional de saúde que os põe em prática - do seu conhecimento, experiência e atitude - sendo, por isso, tidos como menos confiáveis (Kaufmann *et al.*, 2014; Renom-Guiteras, Meyer e Thürmann, 2015; Spinewine *et al.*, 2007). Deste modo, acabam por não ser tão usados para efeitos de investigação, mas sim para uso na prática clínica (Kaufmann *et al.*, 2014). Além disto, há ainda a mencionar que os critérios implícitos são instrumentos desenhados para fazer face ao problema da sobreprescrição e da polimedicação, não se focando tanto na questão da subprescrição (Spinewine *et al.*, 2007).

Contudo, estas limitações podem ser ultrapassadas, através de especificações detalhadas, instrumentos para recolha dos dados e treino dos coletores, tal como é feito no *Medication Appropriateness Index (Anexo I)* (Hanlon *et al.*, 1992; Spinewine *et al.*, 2007) - o método implícito mais aceite internacionalmente (Lopez-Rodriguez *et al.*, 2020) - que chega, inclusive, a ser classificado, por alguns, como instrumento misto (Ribeiro *et al.*, 2005; Santos *et al.*, 2015).

Critérios Explícitos

Relativamente aos critérios explícitos, estes são geralmente listas de medicamentos ou de critérios que podem ser aplicados com pouco ou nenhum julgamento clínico (Renom-Guiteras, Meyer e Thürmann, 2015). São desenvolvidos a partir de revisões publicadas, opiniões de peritos e técnicas de consenso (Spinewine *et al.*, 2007). Estas últimas exploram o nível de acordo (ou desacordo) relativamente a um tema controverso ou a uma área onde não há níveis de evidência elevados - por exemplo, ensaios clínicos, de onde os idosos são maioritariamente excluídos (Cherubini *et al.*, 2011) -, sumariando várias opiniões numa só, mais unânime (Molina-Linde *et al.*, 2022). Destaque ainda para o facto de, no seio da medicina geriátrica, particularidades relativamente aos tratamentos, baseadas em evidências, serem escassas, recorrendo-se bastante a esta metodologia de consenso (Motter *et al.*, 2018; Spinewine *et al.*, 2007).

Esta metodologia congrega várias vantagens inegáveis, como o carácter prático e o baixo custo de aplicação, a possibilidade de avaliar padrões de prescrição e de identificar a ocorrência de efeitos adversos, em grupos vulneráveis, subsidiando a sua prevenção (Beers *et al.*, 1991; Kaufmann *et al.*, 2014; Ribeiro *et al.*, 2005; Santos *et al.*, 2015). Deste modo, funcionam como mecanismos de alerta para os profissionais de saúde, havendo, aliás, a possibilidade de poderem ser informatizados e integrados em ferramentas de apoio à decisão

clínica, uma vez que não necessitam de julgamento clínico (Alagiakrishnan *et al.*, 2019; Anderson, Beers e Kerluke, 1997; Beers, 1997; Bobrova *et al.*, 2022). Adicionalmente, são capazes de detetar tanto a sobreprescrição e a prescrição inadequada, como a subprescrição (Spinewine *et al.*, 2007). Por fim, a utilização destas listas proporciona um maior grau de objetividade, ao assegurar um tratamento mais equiparado e possibilita a comparação de estudos que avaliem a adequação do uso de medicamentos, em diferentes países (Kaufmann *et al.*, 2014; Ribeiro *et al.*, 2005).

Não obstante, este tipo de critérios é orientado para os fármacos ou grupos de fármacos específicos e para as doenças, não tendo em conta diferenças entre os doentes, as suas preferências ou comorbilidades (Renom-Guiteras, Meyer e Thürmann, 2015; Spinewine *et al.*, 2007). Deste modo, os critérios explícitos podem não considerar todos os detalhes clínicos necessários para definir a adequação dos cuidados de saúde prestados ao indivíduo (Anderson, Beers e Kerluke, 1997; Spinewine *et al.*, 2007). Por conseguinte, não devem substituir o julgamento clínico, pois, sob determinadas circunstâncias o uso de PIM pode ser justificado (Bahat *et al.*, 2018; Santos *et al.*, 2015). Assim sendo, estes critérios não representam uma contraindicação absoluta, indicando apenas que fármacos devem ser usados raras vezes (Santos *et al.*, 2015).

Uma outra limitação apresentada por estes instrumentos é o facto de precisarem de ser atualizados regularmente, para garantir a sua confiabilidade. Além disso, o facto de terem sido desenvolvidos de acordo com *guidelines*, fármacos aprovados e padrões de prescrição de países específicos, limita a transferência para outros países (Kaufmann *et al.*, 2014; Renom-Guiteras, Meyer e Thürmann, 2015).

Há ainda outra crítica dirigida a todas as listas de medicamentos potencialmente inapropriados que se prende com a classificação destes. Esta é feita sem evidência proveniente de ensaios controlados e aleatorizados, baseando-se, ao invés, nos conhecimentos dos participantes das técnicas de consenso. No entanto, tal pode ser parcialmente justificado pela falta de evidência relativa à segurança e eficácia em idosos, dada a sua baixa participação em ensaios clínicos (Renom-Guiteras, Meyer e Thürmann, 2015).

Por fim, há, ainda, os critérios mistos que, tal como o nome sugere, combinam os critérios implícitos com os explícitos. Tal combinação permite tirar partido das vantagens de cada abordagem, minimizando os danos associados à PIM (Kaufmann *et al.*, 2014; Pazan, Kather e Wehling, 2019). No entanto, e apesar de a combinação dos dois tipos de critérios ser uma das dez recomendações *do International Group for Reducing Inappropriate Medication Use and*

Polypharmacy (Mangin *et al.*, 2018), ainda poucas foram desenvolvidas (Dimitrow *et al.*, 2011; Poudel *et al.*, 2015; Zacarin *et al.*, 2020).

- Critérios de Beers -

Um dos critérios explícitos mais usados na avaliação do uso inapropriado de medicamentos é o proposto por Beers (Beers *et al.*, 1991; Ribeiro *et al.*, 2005).

Foi em 1991 que este médico e seus colegas criaram o primeiro conjunto de critérios para identificar medicação potencialmente inapropriada, em idosos institucionalizados, nos Estados Unidos. Para tal, recorreram à técnica de Delphi - uma técnica de consenso, que consiste no preenchimento, por um grupo de *experts*, de forma individual, de questionários (onde, neste caso, foram apresentados os critérios). Após análise das várias respostas, um novo inquérito é elaborado, tendo-se retirado ou acrescentado itens. Os questionários são, assim, repetidos até se obter consenso entre os participantes (Beers *et al.*, 1991; McMillan, King e Tully, 2016; Ribeiro *et al.*, 2005).

Deste modo, o grupo definiu, de maneira consensual, uma lista de 19 PIMs e classes farmacológicas e 11 critérios relativos a dose, frequência e duração de terapêutica inadequadas e, portanto, a não exceder. Os medicamentos referenciados na lista incluíam sedativos, hipnóticos, analgésicos, anti-hipertensores, anti-inflamatórios não esteróides e hipoglicemiantes orais (Beers *et al.*, 1991).

Uma vez que os critérios foram desenvolvidos para idosos institucionalizados - geralmente, em pior estado de saúde do que os da comunidade -, os autores alertaram para a necessidade de alterar a lista, caso se pretendesse aplicá-la a outra população. Além disso, salientaram a importância de a atualizar, em virtude do progresso científico e para que incluísse variáveis não farmacológicas, como diagnósticos (Beers *et al.*, 1991; Ribeiro *et al.*, 2005).

Neste sentido, foi em 1997, que Beers atualizou os critérios, que foram ampliados para idosos não institucionalizados e passaram a contar com uma lista de 28 PIMs/classes e 35 medicamentos considerados inapropriados em 15 condições clínicas (Beers, 1997; Ribeiro *et al.*, 2005).

Até hoje, sofreu mais 4 atualizações:

- em 2003, onde passou a ter 48 PIMs e classes farmacoterapêuticas e 20 condições clínicas com os respectivos fármacos a evitar nessas condições (Fick *et al.*, 2003);
- em 2012, onde passou a contar com 34 PIMs e classes a evitar, 14 condições clínicas e fármacos a evitar nessas condições e onde foi introduzido um terceiro grupo, de fármacos a

usar com precaução (13) (The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel, 2012);

- em 2015, onde alargou a lista para 38 PIMs/classes, 12 condições clínicas e fármacos a evitar nessas condições, 16 fármacos a usar com precaução e introduziu duas novas categorias, nomeadamente interações fármaco-fármaco (13) e PIMs dependentes da função renal (20) (American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel, 2015);

- e, mais recentemente, em 2019.

Esta última versão - desenvolvida através de revisão sistemática da literatura, seguida de uma avaliação consensual pelo painel de *experts*, através da técnica de Delphi - é composta por várias tabelas, referentes a 5 categorias: fármacos/classes farmacológicas potencialmente inapropriados em idosos (38); PIMs em idosos que apresentem determinadas condições clínicas específicas (10); medicamentos que devem ser usados com precaução (15); interações fármaco-fármaco (17); e fármacos que devem ser evitados ou ver a sua dose diminuída, com base na função renal do idoso (23). Há ainda uma tabela que compila medicamentos com fortes propriedades anticolinérgicas, alguns dos quais já referenciados nas tabelas anteriores (The 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, 2019) (*Anexo II*).

É ainda de salientar que os critérios de Beers estiveram e estão, desde a sua criação, na base do desenvolvimento de dezenas de outros instrumentos explícitos de avaliação do uso de medicação potencialmente inapropriada em idosos, tendo sido adaptados por inúmeros países.

O objetivo destes critérios é, portanto, melhorar os cuidados de saúde prestados aos idosos, otimizando a seleção da medicação, diminuindo o uso de PIMs e efeitos adversos medicamentosos, educando profissionais de saúde e doentes sobre farmacoterapia apropriada e servindo de ferramenta de avaliação da qualidade dos cuidados, custo da medicação e seus padrões de uso (Curtin, Gallagher e Mahony, 2019; The 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, 2019).

Tidos como os critérios mais conhecidos e usados do mundo, é inteligível que apresentem vantagens (Lucchetti e Lucchetti, 2017). Por um lado, aumentam o alerta relativamente aos PIMs, auxiliando os profissionais de saúde a rever e monitorizar a medicação, melhorando os *outcomes* clínicos (Greenberg, 2019). Por outro lado, são de fácil e rápido uso, pois requerem poucas informações fisiológicas do doente, para além dos fármacos em uso, para ser utilizada (Ribeiro *et al.*, 2005; Santos *et al.*, 2015).

Há ainda que ressaltar que, sendo os critérios de Beers critérios explícitos - aplicados com pouco ou nenhum julgamento clínico -, podem ser informatizados e integrados em sistemas de apoio à decisão clínica, orientando os profissionais de saúde no processo de escolha dos medicamentos (Alagiakrishnan *et al.*, 2019; Anderson, Beers e Kerluke, 1997).

Além disso, e ao contrário de outros critérios explícitos, os critérios de Beers apresentam mais complexidade do que uma simples lista de medicamentos a evitar. Como já vimos, incluem critérios relacionados com interações fármaco-doença e fármaco-fármaco, medicamentos a usar com precaução e fármacos inapropriados baseados na função renal. Assim, ao conter declarações mais complexas, com mais condicionais, é capaz de detetar PIMs com maior especificidade (Lavrador *et al.*, 2019). Contam, ainda, com uma extensa revisão bibliográfica, uma metodologia de classificação robusta e são concisos (Curtin, Gallagher e Mahony, 2019).

Apesar de tudo, estes critérios apresentam limitações conhecidas, como por exemplo, necessitarem de atualizações contantes, para assegurarem relevância clínica e correrem o risco de conterem fármacos obsoletos, que já não sejam usados na prática clínica, aquando da sua consulta (Masnoon *et al.*, 2017).

Por outro lado, esta ferramenta não é capaz de identificar todos os casos de prescrição potencialmente inapropriada, não abordando a sobreprescrição (por exemplo, duração excessiva da terapêutica) ou a subprescrição de medicamentos apropriados (Greenberg, 2019). Também não oferece alternativas de medicamentos mais seguros (Curtin, Gallagher e Mahony, 2019).

Além disso, não há, ainda, evidência proveniente de ensaios clínicos randomizados que a aplicação dos critérios de Beers às prescrições de idosos traga benefícios, melhorando os *outcomes* clínicos (Curtin, Gallagher e Mahony, 2019). Demonstram, também, uma certa dificuldade em serem transferidos entre os diferentes países, já que uma grande parte dos fármacos que lá figuram não está disponível nos países europeus (Spinewine *et al.*, 2007). Ainda, não podem ser aplicados a idosos que estejam a receber cuidados paliativos (Greenberg, 2019).

Uma limitação que é apontada às listas explícitas é o facto de não considerarem as condições clínicas individuais dos doentes (Santos *et al.*, 2015). No entanto, num estudo conduzido recentemente, foi demonstrado que a falta de acesso ao diagnóstico do doente não parece afetar a capacidade dos critérios de Beers em identificar PIMs (Lavrador *et al.*, 2019).

É, ainda, alvo de críticas a técnica de Delphi - metodologia de consenso utilizada para a criação desta lista. Tal deve-se à falta de um método padronizado, às dificuldades em analisar

a informação e em definir o que é um *expert* e ao conceito vago de consenso (Renom-Guiteras, Meyer e Thürmann, 2015).

- Lista EURO-FORTA -

Mais recentemente, surgiu um outro instrumento explícito designado por lista FORTA (Fit fOR The Aged) (Luchetti, 2017). Esta lista foi inicialmente proposta em 2008, pelo farmacologista clínico Martin Wehling, que tinha como objetivo ajudar os profissionais de saúde dos países envolvidos (inicialmente a Alemanha) a identificar medicação desnecessária, inapropriada ou danosa e, também, a omissão de fármacos na terapêutica de idosos. A lista primordial era, assim, composta por 190 medicamentos, distribuídos por 20 condições clínicas (Curtin, Gallagher e Mahony, 2019; Kuhn-Thiel *et al.*, 2014; Pazan *et al.*, 2019).

Em 2012, 20 *experts* da Alemanha e da Áustria validaram esta lista, através de um consenso de Delphi, o que resultou na primeira lista FORTA validada, que continha 225 medicamentos e classes farmacológicas, organizados por 24 indicações clínicas (Kuhn-Thiel *et al.*, 2014; Pazan *et al.*, 2019).

Esta lista foi posteriormente avaliada num ensaio clínico randomizado, envolvendo 409 doentes hospitalizados, na Alemanha. Para tal, aos médicos responsáveis pelo grupo intervencionado, foram fornecidas recomendações para cada doente, baseadas na lista FORTA (Curtin, Gallagher e Mahony, 2019). Viu-se que a utilização desta lista reduziu significativamente o número de sobre e de subtratamentos nos doentes estudados. Além disso, o número de reações adversas a medicamentos diminuiu significativamente e outros *endpoints* clínicos, como, por exemplo, a ocorrência de falência renal, melhoraram consideravelmente. Deste modo, através do ensaio VALFORTA, a utilidade e a implementação da lista FORTA foram validadas (Pazan *et al.*, 2019; Wehling *et al.*, 2016).

Já em 2015, esta lista sofreu nova atualização na Alemanha e na Áustria, ficando a contar com 273 fármacos/classes, repartidos por 29 indicações clínicas (Pazan *et al.*, 2016). Nos anos que se seguiram, foram desenvolvidas outras listas FORTA, noutros países europeus, até que, em 2018, todas as listas FORTA foram validadas e congregadas, dando origem a uma lista FORTA europeia - a lista EURO-FORTA (*Anexo III*) (Curtin, Gallagher e Mahony, 2019; Pazan *et al.*, 2018, 2019).

A título informativo, deixo aqui a nota de que a lista FORTA sofreu, entretanto, duas novas atualizações: em 2018 e em 2021 (Pazan *et al.*, 2019, 2022).

A recém-criada lista EURO-FORTA - que consiste em 264 medicamentos/classes, organizados por 26 grupos de diagnósticos - vem, assim, auxiliar na disseminação da

abordagem FORTA e, claro, contribuir para a melhoria da farmacoterapia internacionalmente (Curtin, Gallagher e Mahony, 2019; Pazan *et al.*, 2018).

À semelhança de todas as outras listas FORTA, esta organiza-se de uma forma muito particular. Cada medicamento é classificado de acordo com um nível de benefício clínico esperado:

- A (**A**bsolutely: indispensável, benefício claro);
- B (**B**eneficial: benefício provado, mas extensão do efeito limitada ou preocupações de segurança);
- C (**C**autious: perfil de eficácia ou segurança questionáveis, explorar alternativas);
- D (**D**on't: evitar, se possível; arranjar alternativa).

Desta forma, é dada orientação face à adequação de vários fármacos comumente usados no tratamento de doenças que, por norma, afetam os idosos, como hipertensão, doença pulmonar obstrutiva crónica, demência, diabetes *mellitus*, doença de Parkinson, entre outras. Adicionalmente, fármacos usados para tratar sintomas complexos, como insónia, sintomas comportamentais e psicológicos de demência ou dor crónica também são classificados (Curtin, Gallagher e Mahony, 2019).

Assim sendo, este é o primeiro sistema de categorização que combina classificações negativas e positivas dos fármacos e suas classes. Assim, para além de detetar fármacos sem necessidade clínica (sobrescrição), deteta também medicamentos omissos (subprescrição) e terapêutica não ideal, com possibilidade de esta poder ser otimizada. Apresenta, portanto, uma grande diferença, que se traduz numa vantagem, relativamente às listas unicamente negativas, como os critérios de Beers (Kuhn-Thiel *et al.*, 2014; Wehling *et al.*, 2016).

A lista EURO-FORTA compreende tanto a sobre como a subprescrição, fazendo com que as necessidades dos doentes sejam supridas de forma mais abrangente. Listas como esta são classificadas como abordagens de listagem focadas no doente (em inglês, *patient-in-focus listing approaches* (PILA)) e são capazes de detetar tanto PIMs, como POMs - medicação potencialmente omissa (Pazan *et al.*, 2022; Pazan, Kather e Wehling, 2019). As listas FORTA são as únicas listas PILA que congregam classificações negativas e positivas dos fármacos usados na terapêutica, a longo prazo, de patologias comuns nos idosos (Pazan *et al.*, 2022).

Relativamente ao *design* da lista, tem a vantagem de guiar o profissional de saúde para o uso da medicação mais segura e efetiva (classificação A) em primeiro lugar. Além disso, destaca os PIMs e, caso seja necessário, direciona para alternativas mais adequadas (Curtin, Gallagher e Mahony, 2019).

Sob outro enfoque, os critérios de Beers, apesar de revolucionários - por terem sido os primeiros critérios explícitos para detetar o uso de medicação inapropriada em idosos -, não apresentam, atualmente, evidência robusta que sustente o seu uso como ferramenta de intervenção. Em contrapartida, as listas FORTA são das únicas listas explícitas que já provaram ter benefícios clínicos, através dos *outcomes* positivos que se obtiveram em ensaio clínico (Curtin, Gallagher e Mahony, 2019). Pode-se, assim, concluir que a lista EURO-FORTA é, portanto, baseada em evidência e está apta a ser usada no dia-a-dia (Kuhn-Thiel *et al.*, 2014).

Contudo, apresenta algumas limitações. A lista EURO-FORTA não pode ser usada sem se conhecerem as patologias de cada doente (Lavrador *et al.*, 2019; Pazan, Kather e Wehling, 2019), o que pode limitar a sua utilidade em investigação farmacoepidemiológica (Kuhn-Thiel *et al.*, 2014).

Outra limitação apontada prende-se com a ausência de ressalvas importantes no sistema de classificação. Tomemos, por exemplo, o caso dos opióides, classificados como “B” para o tratamento da dor crónica. Apesar de indubitavelmente eficazes, os opióides estão associados a uma panóplia de efeitos adversos nos idosos, que incluem obstipação e quedas, de modo que os prescritores deviam ser alertados para esta situação (Curtin, Gallagher e Mahony, 2019).

Ainda no que toca ao *layout* desta lista, e tal como já analisámos, a classificação que é atribuída a determinado fármaco está relacionada com patologias específicas. Assim, considerando o exemplo do ácido acetilsalicílico, é-lhe atribuída a classificação “A” - apropriado - no caso de tratamento crónico posterior a enfarte agudo do miocárdio, mas, no caso de um idoso que sofra de fibrilhação auricular, é caracterizado como “D” - inapropriado. Embora estas classificações estejam, efetivamente, corretas, dada a condição clínica subjacente, o facto de um mesmo medicamento poder mudar de categoria pode ser gerador de equívoco.

Além disso, não estão contempladas interações fármaco-fármaco, ao contrário do que acontece nos critérios de Beers. Este instrumento também não está otimizado para detetar cascatas de prescrição (Kuhn-Thiel *et al.*, 2014). A isto, junta-se o facto de esta lista não estar validada fora da Alemanha, o que também representa uma limitação (Curtin, Gallagher e Mahony, 2019).

À data de elaboração desta tese de mestrado e, após uma exaustiva pesquisa na literatura, apenas fomos capazes de encontrar 2 artigos que referem ter usado a lista EURO-FORTA (Awad, Al-Otaibi e Al-Tamimi, 2022; Bobrova *et al.*, 2022), sendo que nenhum deles compara a referida lista com os critérios de Beers, de que temos vindo a falar.

Ferramentas Computorizadas de Apoio à Decisão Clínica

Apesar de alguma contradição no que toca aos resultados de ensaios randomizados, existe evidência de intervenções capazes de reduzir a exposição da população idosa quer a um elevado número de fármacos, quer a PIMs (Fried *et al.*, 2017; Gnjidic *et al.*, 2012; Niehoff *et al.*, 2016). Um estudo de 2012 concluiu que as intervenções têm mais hipóteses de serem bem-sucedidas se usarem métodos de utilização intensiva de recursos, como por exemplo, revisão multidisciplinar da medicação. No entanto, tais estratégias podem ser difíceis de implementar na prática clínica (Fried *et al.*, 2017; Gnjidic *et al.*, 2012; Niehoff *et al.*, 2016).

Neste sentido, o uso de tecnologias de informação da saúde tem sido apontado como uma abordagem menos intensiva de recursos, capaz de melhorar a segurança face ao uso de medicamentos (Clyne *et al.*, 2012; Fried *et al.*, 2017; Niehoff *et al.*, 2016). De facto, várias intervenções que usam tecnologias de informação têm sido desenvolvidas e largamente promovidas como as estratégias mais promissoras nesta área. Temos como exemplos a prescrição eletrónica com apoio à decisão clínica e a telemedicina (Lainer, Mann e Sönnichsen, 2013).

Assim, e com os registos eletrónicos na área da saúde a aproximarem-se de um uso quase universal, surgem cada vez mais oportunidades para integrar este tipo de sistemas, nomeadamente as supramencionadas ferramentas de apoio à decisão clínica (Graber, Byrne e Johnston, 2017; Scott *et al.*, 2018).

Um sistema de apoio à decisão clínica (em inglês *Computerized Clinical Decision Support System - CDSS*) é um sistema de alertas automatizado, comumente usado em aplicações de saúde a nível global (Prasert *et al.*, 2019) e desenhado para auxiliar os profissionais de saúde a fazer diagnósticos e a tomar decisões terapêuticas (Monteiro *et al.*, 2019). Neste sentido, existem CDSS capazes de gerar alertas perante a presença de PIMs. Para isso, critérios explícitos de avaliação da medicação e prescrição potencialmente inapropriada no idoso, como os anteriormente abordados, são convertidos em algoritmos de *software* e implementados num CDSS (Sallevelt *et al.*, 2022).

Desta forma, um CDSS para detetar PIMs é um sistema de alertas computadorizado que automaticamente deteta a prescrição de um PIM, auxiliando os profissionais de saúde a tomar a melhor decisão clínica e a melhorar a segurança da farmacoterapia nos doentes idosos (Prasert *et al.*, 2019). Sobre esta questão, vários têm sido os estudos que demonstram que este tipo de ferramentas diminui, de forma significativa, as prescrições de PIMs (Fried *et al.*, 2017; Niehoff *et al.*, 2016; Prasert *et al.*, 2019).

Contudo, na prática clínica, os CDSS apresentam algumas limitações. Um fator imprescindível para a aceitação e uso eficiente deste tipo de ferramentas recai na forma como os profissionais de saúde as encaram (Clyne *et al.*, 2012). Vários foram já os estudos que revelaram a produção de alertas desnecessários e de recomendações inapropriadas (Tamblyn *et al.*, 2008), possivelmente por falhas informáticas no acesso a informações pertinentes por parte dos CDSS (Gurwitz *et al.*, 2008; Lainer, Mann e Sönnichsen, 2013). Assim, questões como falta de confiança na tecnologia, custos de implementação associados, falta de integração e de interoperabilidade entre sistemas informáticos e o supramencionado potencial de geração de erros são algumas das barreiras a estes sistemas (Clyne *et al.*, 2012).

Um outro obstáculo aos CDSS prende-se com os alertas eletrónicos. Apesar do seu reconhecido papel positivo na segurança do doente, estima-se que entre 49% a 96% dos alertas sejam ignorados (Clyne *et al.*, 2012). Tal parece dever-se à quantidade excessiva em que aparecem, muitas vezes de forma repetida, ao momento em que aparecem, interrompendo o normal fluxo de trabalho do profissional de saúde, e ao seu teor, por vezes, pouco relevante. Este fenómeno é vulgarmente conhecido como “fadiga de alertas” (Alagiakrishnan *et al.*, 2019; Clyne *et al.*, 2012; Lainer, Mann e Sönnichsen, 2013).

Posto isto, torna-se clara a necessidade de se modificarem algumas características deste tipo de sistemas, nomeadamente o volume e a pertinência dos alertas gerados (Alagiakrishnan *et al.*, 2019; Clyne *et al.*, 2012; Lainer, Mann e Sönnichsen, 2013; Scott *et al.*, 2018).

Assim, e dado o potencial dos CDSS na gestão da crescente problemática dos PIMs, a sua otimização é necessária, com vista a melhorar a prestação de cuidados de saúde, não só na faixa etária mais avançada, como em toda a população.

Objetivos do Estudo

Tendo em conta as consequências negativas associadas à prescrição e medicação potencialmente inapropriadas na população idosa, torna-se premente estudar os vários instrumentos disponíveis para identificação de PIMs de forma a reduzir os *outcomes* clínicos negativos associados e otimizar a farmacoterapia nos idosos.

Assim, é objetivo principal deste estudo comparar os critérios de Beers 2019 com a lista EURO-FORTA 2018.

São objetivos específicos:

- Analisar, do ponto de vista teórico, os critérios de Beers e a lista EURO-FORTA;
- Demonstrar a aplicabilidade de ambos os instrumentos de avaliação da medicação e prescrição potencialmente inapropriada no idoso numa população real de idosos;
- Comparar os resultados obtidos pelos dois instrumentos utilizados.

Métodos

Desenho do Estudo

Um estudo observacional transversal foi realizado numa população de utentes maiores de 65 anos inscritos numa Unidade de Saúde Familiar (USF) da Região Centro de Portugal.

O estudo obteve aprovação pela Comissão de Ética da Administração Regional de Saúde do Centro a 24 de março de 2022 e foi realizado na Unidade de Saúde Familiar da Serra da Lousã, Lousã – Portugal. A USF Serra da Lousã está integrada no Centro de Saúde da Lousã, ACES Pinhal Interior Norte, constituída desde janeiro de 2013 pela junção do ACES Pinhal Interior Norte I e II (USF Serra da Lousã, 2016).

Os dados foram obtidos a 01 de abril de 2022, através do sistema informático MedicineOne.

População do Estudo

Foram incluídos no estudo utentes com mais de 65 anos que tomassem 1 ou mais medicamentos e que estivessem inscritos no sistema informático da USF Serra da Lousã.

Os dados dos utentes foram extraídos de forma anonimizada a partir do sistema informático da USF, não sendo, por isso, necessária a obtenção de consentimento informado.

Foram recolhidos os dados sociodemográficos dos doentes incluídos, particularmente a idade e o sexo, e dados sobre os seus diagnósticos e a sua medicação, nomeadamente a denominação comum internacional, a dosagem, a forma farmacêutica, posologia e data de início da toma. Todos os fármacos foram classificados de acordo com a classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Code*).

Uma vez que o sistema informático da USF não é atualizado periodicamente, a base de dados contém doentes com os quais não é estabelecido contacto há tempo considerável - fichas obsoletas. Cruzando esta informação com a idade dos utentes, pode, inclusive, assumir-se o falecimento de alguns deles. Assim, e com o objetivo de excluir do estudo doentes “presumivelmente mortos” foi elaborada a variável “Seguimento Ativo”. Para tal, o último contacto do utente com a USF foi identificado recorrendo à data da última medicação prescrita ou do último diagnóstico, tendo sido determinado que doentes com mais de 85 anos, com o último contacto com a USF há mais de 10 anos seriam obsoletos. A partir dos resultados obtidos através desta nova variável, foram identificados os doentes a excluir do estudo.

Abordagem Teórica

Após termos acesso à medicação prescrita à população incluída no estudo, classificámos todos os fármacos como potencialmente inapropriados, de acordo com os critérios de Beers 2019 e com a lista EURO-FORTA 2018. De seguida, analisámos os PIMs identificados por ambas as listas e comparámos aqueles que eram PIMs de acordo com os critérios de Beers, mas não segundo a lista EURO-FORTA e vice-versa. Do mesmo modo, analisámos, também, quais os fármacos recomendados pela lista EURO-FORTA, mas classificados como PIMs segundo os critérios de Beers.

Posto isto, procedeu-se ao emparelhamento de ambos os instrumentos com a lista de diagnósticos ativos da USF, tendo, para isso, sido assinaladas todas as doenças referidas, tanto nos critérios de Beers, como na lista EURO-FORTA. À semelhança do que fizemos para os fármacos, também, neste caso, procedemos à comparação dos diagnósticos ativos presentes nos critérios de Beers, mas não contemplados na lista EURO-FORTA e vice-versa. Dentro deste tópico, ressalvo o facto de termos verificado alguma incompatibilidade entre os diagnósticos ativos mencionados na base de dados da USF e os diagnósticos que constam nas listas, e, por isso, o emparelhamento foi duplamente verificado, tendo sido realizado por um dos investigadores e validado por outro.

Abordagem Prática

Após identificarmos os fármacos classificados como PIMs, de acordo com ambas as listas, bem como os diagnósticos nelas mencionados, cruzámos estas informações com a base de dados da USF. Assim, e recorrendo ao *Microsoft Excel*, identificámos quais os medicamentos inapropriados, para cada doente, tendo em conta as patologias de cada um.

Em relação aos critérios de Beers, apenas aplicámos parte dos seus predicados, nomeadamente as tabelas que se relacionam diretamente com as patologias (tabela 2 - fármacos/classes farmacológicas potencialmente inapropriados em idosos - e tabela 3 - PIMs em idosos que apresentem determinadas condições clínicas específicas). Deste modo, não fizemos uso da totalidade destes critérios, deixando de fora da nossa análise as restantes tabelas, que versam sobre medicamentos que devem ser usados com precaução, interações fármaco-fármaco, fármacos que devem ser evitados ou ver a sua dose diminuída, com base na função renal do idoso e medicamentos com fortes propriedades anticolinérgicas.

Já a lista EURO-FORTA foi aplicada na sua totalidade.

Análise Estatística

A análise estatística foi feita através do *software* IBM SPSS e do *Microsoft Excel*.

No âmbito da secção dos resultados da parte prática, de forma a averiguar a existência de diferenças estatisticamente significativas relativamente às variáveis “Número de PIMs”/“Presença de PIMs” tendo em conta o “Género”, o “Grupo Etário”, o “Número Total de Medicamentos” e o “Número de Diagnósticos”, foram realizados, de acordo com a sua aplicabilidade, testes de *t-student*, testes de qui-quadrado de Pearson e análise linear-linear, bem como análises de variância ANOVA, sendo estas últimas seguidas, se necessário, de análises *post hoc* de Tukey. Para averiguar a correlação entre variáveis contínuas foi calculado, sempre que relevante, o coeficiente de Pearson. Por fim, para determinar a concordância entre ambas as ferramentas de deteção de PIMs em estudo, foi calculado o coeficiente Kappa.

Resultados

Abordagem Teórica

Do total de medicamentos prescritos na população em estudo, e após associação individual de cada um destes com os critérios de Beers, obtivemos 196 medicamentos potencialmente inapropriados. O mesmo se passou com a lista EURO-FORTA, onde foram identificados 176 medicamentos potencialmente inapropriados. Após esta triagem inicial, foi possível retirar algumas ilações relativamente aos dois instrumentos de deteção de medicação e prescrição potencialmente inapropriada no idoso.

Quando comparamos os medicamentos identificados como PIMs, em ambas as ferramentas, observamos que 29 dos que são considerados como potencialmente inapropriados pelos critérios de Beers não o são pela lista EURO-FORTA (Tabela 1). Destes 29, 17 (58,62%) são fármacos que atuam no sistema nervoso, destacando-se, dentro deles, o grupo dos psicóticos, do qual fazem parte 13 destes medicamentos. Além disso, há 5 (17,24%) medicamentos que atuam no trato alimentar e metabolismo - 2 relacionados com o tratamento de distúrbios ácidos do estômago e 3 com doenças gastrointestinais funcionais -, 4 (13,79%) que atuam no sistema genitourinário e hormonas sexuais, 2 (6,90%) que atuam no sistema músculo-esquelético e 1 (3,45%) que pertence à classe dos anti-infecciosos para uso sistémico (Tabela 2).

Tabela 1 – Lista de Fármacos classificados como potencialmente inapropriados de acordo com os critérios de Beers, mas não segundo a lista EURO-FORTA.

Fármaco	Código ATC
Amisulprida	N05AL05
Asenapina	N05AH05
Atropina	A03BA01
Butilescopolamina	A03BB01
Cariprazina	N05AX15
Ciamemazina	N05AA06
Ciclobenzaprina	M03BX08
Cinarizina + Dimenidrinato	N07CA52
Clomipramina	N06AA04
Clorpromazina	N05AA01
Colquicina	M04AC01
Famotidina	A02BA03
Flavoxato	G04BD02
Flupentixol	N05AF01

Fármaco	Código ATC
Hidroxizina	N05BB01
Imipramina	N06AA02
Megestrol	G03AC05
Metoclopramida	A03FA01
Nitrofurantoína	J01XE01
Paliperidona	N05AX13
Pimozida	N05AG02
Ranitidina	A02BA02
Solifenacina	G04BD08
Solifenacina + Tansulosina	G04CA53
Sulpirida	N05AL01
Tiaprida	N05AL03
Trimipramina	N06AA06
Ziprasidona	N05AE04
Zotepina	N05AX11

Tabela 2 – Análise detalhada dos fármacos classificados como potencialmente inapropriados de acordo com os critérios de Beers, mas não segundo a lista EURO-FORTA, segundo a classificação ATC.

Classificação ATC	Nº de fármacos (%)
A – Trato Alimentar e Metabolismo	5 (17,24%)
A02 – Fármacos distúrbios ácidos do estômago	2 (6,90%)
A03 – Fármacos doenças gastrointestinais funcionais	3 (10,34%)
G – Sistema genito-urinário e hormonas sexuais	4 (13,79%)
G03 – Hormonas sexuais/moduladores ginecológicos	1 (3,45%)
G04 – Fármacos do aparelho urológico	3 (10,34%)
J – Medicamentos anti-infeção	1 (3,45%)
J01 – Antibióticos de uso sistêmico	1 (3,45%)
M – Sistema Músculo-esquelético	2 (6,90%)
M03 – Relaxantes musculares	1 (3,45%)
M04 – Fármacos antigota	1 (3,45%)
N – Sistema nervoso	17 (58,62%)
N05 – Psicólépticos	13 (45,04%)
N06 – Psicoanaléticos	3 (10,34%)
N07 – Outros fármacos do sistema nervoso	1 (3,45%)
Total	29 (100%)

Em contrapartida, existem 54 medicamentos que são considerados como potencialmente inapropriados pela lista EURO-FORTA, mas que não o são segundo os critérios de Beers (Tabela 3). Assim, dos 54 medicamentos, 22 (40,74%) são fármacos que atuam no sistema cardiovascular, destacando-se os modificadores dos lípidos, do qual fazem parte as estatinas e os fibratos, preponderantemente. Quinze (27,78%) medicamentos atuam no sistema nervoso - dos quais se destacam 8 antidepressivos - e 10 (18,52%) tratam patologias do sistema respiratório, mais propriamente, 9 fármacos que tratam doenças respiratórias

obstrutivas e I antitússico. Os restantes medicamentos potencialmente inapropriados atuam no trato alimentar e metabolismo - 5 (9,26%) antidiabéticos - e 2 (3,70%) antitrombóticos (Tabela 4).

Tabela 3 – Lista de Fármacos classificados como potencialmente inapropriados de acordo a lista EURO-FORTA, mas não segundo os critérios de Beers.

Fármaco	Código ATC
Acetilcisteína	R05CB01
Agomelatina	N06AX22
Amantadina	N04BB01
Ambroxol + Clenbuterol	R03CC63
Atorvastatina	C10AA05
Atorvastatina + Ezetimiba	C10BA05
Bezafibrato	C10AB02
Biperideno	N04AA02
Bromocriptina	N04BC01
Budesonida	R03BA02
Budesonida + Formoterol	R03AK07
Bupropiom	N06AX12
Cabergolina	N04BC06
Canagliflozina	A10BK02
Ciprofibrato	C10AB08
Dalteparina	B01AB04
Dapagliflozina	A10BK01
Dinitrato de isossorbida	C01DA08
Empagliflozina	A10BK03
Empagliflozina + Metformina	A10BD20
Ezetimiba	C10AX09
Fenofibrato	C10AB05
Fluticasona + Formoterol	R03AK11
Fluticasona + Salmeterol	R03AK06
Fluvastatina	C10AA04
Furoato de Fluticasona	R03BA09
Furoato de Fluticasona + Brometo de Umeclidínio + Vilanterol	R03AL08
Furoato de Fluticasona + Vilanterol	R03AK10
Gemfibrozil	C10AB04
Ginkgo biloba	N06DX02
Ivabradina	C01EB17
Lovastatina	C10AA02
Melatonina	N05CH01
Memantina	N06DX01
Metformina + Dapagliflozina	A10BD15
Moclobemida	N06AG02

Fármaco	Código ATC
Mononitrato de isossorbida	C01DA14
Nadroparina	B01AB06
Nimodipina	C08CA06
Piracetam	N06BX03
Pitavastatina	C10AA08
Pravastatina	C10AA03
Pravastatina + Fenofibrato	C10BA03
Propafenona	C01BC03
Propionato de Fluticasona	R03BA05
Rasagilina	N04BD02
Reboxetina	N06AX18
Rosuvastatina	C10AA07
Rosuvastatina + Ezetimiba	C10BA06
Selegilina	N04BD01
Sinvastatina	C10AA01
Sinvastatina + Ezetimiba	C10BA02
Sinvastatina + Fenofibrato	C10BA04
Trazodona	N06AX05

Tabela 4 – Análise detalhada dos fármacos classificados como potencialmente inapropriados de acordo a lista EURO-FORTA, mas não segundo os critérios de Beers, segundo a classificação ATC.

Classificação ATC	Nº de fármacos (%)
A – Trato Alimentar e Metabolismo	5 (9,26%)
A10 – Antidiabéticos	5 (9,26%)
B – Sangue e órgãos hematopoiéticos	2 (3,70%)
B01 – Antitrombóticos	2 (3,70%)
C – Sistema cardiovascular	22 (40,74%)
C01 – Terapêutica cardíaca	4 (7,41%)
C08 – Bloqueadores dos canais de cálcio	1 (1,85%)
C10 – Modificadores dos lípidos	17 (31,48%)
N – Sistema nervoso	15 (27,78%)
N04 – Anti-parkinsonianos	6 (11,11%)
N05 – Psicolépticos	1 (1,85%)
N06 – Psicoanaléticos	8 (14,81%)
R – Sistema Respiratório	10 (18,52%)
R03 – Fármacos p/ doenças respiratórias obstrutivas	9 (16,67%)
R05 – Antitússicos	1 (1,85%)
Total	54 (100%)

Por outro lado, e tal como visto anteriormente, a lista EURO-FORTA emite pareceres positivos relativamente ao uso de certos fármacos. Portanto, após análise dos dados relativos a ambas as ferramentas de deteção de medicação e prescrição potencialmente inapropriada no idoso, deparamo-nos com a existência de fármacos recomendados pela lista EURO-FORTA, mas classificados como potencialmente inapropriados de acordo com os critérios de Beers (Tabela 5).

Tabela 5 – Lista de fármacos recomendados pela lista EURO-FORTA, mas classificados como potencialmente inapropriados de acordo com os critérios de Beers.

Fármaco	Código ATC
Ácido acetilsalicílico	B01AC06
Apixabano	B01AF02
Atenolol + Clorotalidona	C07CB53
Azilsartan + Clorotalidona	C09DA09
Buprenorfina	N02AE01
Candesartan + Hidroclorotiazida	C09DA06
Captopril + Hidroclorotiazida	C09BA01
Clorotalidona	C03BA04
Digoxina	C01AA05
Edoxabano	B01AF03
Enalapril + Hidroclorotiazida	C09BA02
Eplerenona	C03DA04
Esomeprazol	A02BC05
Fentanilo	N02AB03
Fosinopril + Hidroclorotiazida	C09BA09
Furosemida	C03CA01
Hidroclorotiazida + Amilorida	C03EA01
Hidromorfona	N02AA03
Indapamida	C03BA11
Indapamida + Amlodipina	C08GA02
Insulina aspártico	A10AB05
Insulina degludec	A10AE06
Insulina detemir	A10AE05
Insulina glargina	A10AE04
Insulina glulisina	A10AB06
Insulina humana	A10AB01
Insulina isofânica	A10AC01
Insulina lispro	A10AB04
Irbesartan + Hidroclorotiazida	C09DA04
Lansoprazol	A02BC03
Levetiracetam	N03AX14
Lisinopril + Hidroclorotiazida	C09BA03
Losartan + Hidroclorotiazida	C09DA01
Metolazona	C03BA08

Fármaco	Código ATC
Nebivolol + Hidroclorotiazida	C07AB12
Olmesartan + Hidroclorotiazida	C09DA08
Omeprazol	A02BC01
Pantoprazol	A02BC02
Perindopril + Indapamida	C09BA04
Rabeprazol	A02BC04
Ramipril + Hidroclorotiazida	C09BA05
Rivaroxabano	B01AF01
Telmisartan + Hidroclorotiazida	C09DA07
Topiramato	N03AX11
Torasemida	C03CA04
Valsartan + Hidroclorotiazida	C09DA03
Varfarina	B01AA03

Dos 47 fármacos encontrados nesta situação, destacam-se 24 (51,06%) que atuam no sistema cardiovascular (13 são agentes do eixo renina-angiotensina-aldosterona, 7 diuréticos, 2 beta-bloqueadores, 1 fármaco que incide na terapia cardíaca (digoxina) e 1 bloqueador dos canais de cálcio). Adicionalmente, 13 (27,66%) tratam patologias do trato alimentar e metabolismo - 8 antidiabéticos (insulinas) e 5 fármacos direcionados ao tratamento de distúrbios ácidos do estômago (sobretudo, inibidores da bomba de prótons). Cinco (10,64%) fármacos atuam no sistema nervoso - 3 analgésicos e 2 antiepiléticos - e 5 (10,64%) tratam patologias do sangue e dos seus órgãos formadores - sobretudo, antiagregantes plaquetares (Tabela 6).

Tabela 6 – Análise detalhada dos fármacos recomendados pela lista EURO-FORTA, mas classificados como potencialmente inapropriados de acordo com os critérios de Beers, segundo a classificação ATC.

Classificação ATC	Nº de fármacos (%)
A – Trato Alimentar e Metabolismo	13 (27,66%)
A02 – Fármacos distúrbios ácidos do estômago	5 (10,64%)
A10 – Antidiabéticos	8 (17,02%)
B – Sangue e órgãos hematopoiéticos	5 (10,64%)
B01 – Antitrombóticos	5 (10,64%)
C – Sistema cardiovascular	24 (51,06%)
C01 – Terapia cardíaca	1 (2,13%)
C03 – Diuréticos	7 (14,89%)
C07 – Beta-Bloqueadores	2 (4,26%)
C08 – Bloqueadores dos Canais de Cálcio	1 (2,13%)
C09 – Agentes Eixo Renina-Angiotensina-Aldosterona	13 (27,66%)
N – Sistema nervoso	5 (10,64%)
N02 – Analgésicos	3 (6,38%)
N03 – Antiepiléticos	2 (4,26%)
Total	47 (100%)

A situação contrária - fármacos recomendados pelos critérios de Beers, mas desaconselhados pela lista EURO-FORTA - não se verifica, já que os critérios de Beers não têm essa componente de indicação de fármacos potencialmente benéficos.

Relativamente aos diagnósticos ativos, de um total de 624, que nos foram apresentados na base de dados da USF, e após análise e aplicação das premissas presentes em ambos os instrumentos de deteção de medicação e prescrição potencialmente inapropriada no idoso, identificamos 53 doenças mencionadas na lista EURO-FORTA e 57 nos critérios de Beers.

À semelhança do caso anterior, também no caso dos diagnósticos ativos existem algumas divergências. De facto, existem 27 doenças referidas pelos critérios de Beers, que não o são na lista EURO-FORTA (Tabela 7).

Tabela 7 – Diagnósticos ativos na USF mencionados nos critérios de Beers, mas não contemplados na lista EURO-FORTA.

Diagnósticos Ativos	
Alergia/Reação Alérgica não específica	Fratura: Tíbia/Perónio
Cistite/Outra Infecção Urinária	Micção Frequente/Urgente
Convulsões/Ataques	Movimentos Oculares Anormais
Desmaio/Síncope	Outras Doenças Do Sistema Neurológico
Diabetes Insulino-Dependente	Outras Doenças Endócrinas/Metabólicas/Nutricionais
Distúrbio Ansioso/Estado De Ansiedade	Outros Sinais/Sintomas Da Urina
Disúria/Micção Dolorosa	Sinais/Sintomas Da Bexiga, Outros
Doença Do Esófago	Sinais/Sintomas Da Próstata
Esquizofrenia	Sinais/Sintomas Da Vagina, Outros
Fratura, Outra	Sinais/Sintomas Do Aparelho Urinário, Outros
Fratura: Fémur	Úlcera Do Duodeno
Fratura: Osso Da Mão/Pé	Úlcera Péptica, Outra
Fratura: Rádio/Cúbito	Vaginite/Vulvite Ne

Por outro lado, existem 22 doenças mencionadas na lista EURO-FORTA que não estão contempladas nos critérios de Beers (Tabela 8).

Tabela 8 – Diagnósticos ativos na USF mencionados na lista EURO-FORTA, mas não contemplados nos critérios de Beers.

Diagnósticos Ativos	
Anemia Hemolítica Hereditária	Neoplasia Maligna Do Aparelho Digestivo, Outra/Ne
Anemia Por Deficiência De Ferro	Neoplasia Maligna Do Estômago
Anemia Por Deficiência De Vitamina B12/Folatos	Neoplasia Maligna Dos Brônquios/Pulmão

Diagnósticos Ativos	
Azia	Osteoporose
Depressão	Outra Doença Do Sangue/Linfáticos/Baço
Doença Vascular Cerebral	Outras Lesões Do Aparelho Digestivo
Dor Generalizada/Múltipla	Outras Perturbações Psicológicas
Epilepsia	Perturbação Do Sono
Leucemia	Perturbações Depressivas
Neoplasia Do Aparelho Digestivo Benigna/Incerta	Sintoma/Queixa Cardiovascular, Outro
Neoplasia Maligna Da Mama Feminina	Trombose/Acidente Vascular Cerebral

Abordagem Prática

População em Estudo

Tendo, apenas, em conta os doentes que não cumprem os critérios de exclusão, a população deste estudo é constituída por 2775 utentes inscritos no sistema informático da USF Serra da Lousã, dos quais 56% (n=1554) são do sexo feminino (Tabela 9).

Tabela 9 – Características da população de utentes da USF Serra da Lousã incluída no estudo.

Características	N (%) ou Média (DP)
Todos os doentes	2775 (100%)
Género	
Feminino	1554 (56%)
Masculino	1221 (44%)
Idade	78,43 (±8,84)
65 a 69 anos	520 (18,70%)
70 a 74 anos	547 (19,70%)
75 a 79 anos	520 (18,70%)
80 a 84 anos	475 (17,10%)
85 a 89 anos	371 (13,40%)
≥ 90 anos	342 (12,30%)
Nº total de medicamentos	6,02 (±3,69)
1 a 4	1119 (40,30%)
≥ 5	1656 (59,70%)
Nº de diagnósticos	14,07 (±10,03)
1 a 6	543 (19,60%)
7 a 12	969 (34,90%)
13 a 18	603 (21,70%)
≥ 19	660 (23,80%)

A idade média é de 78,43 anos com um desvio padrão (DP) de 8,84 anos (Figura 1). Os utentes do sexo feminino têm uma média de idades de 78,89 anos (DP=9,07) e os do sexo masculino de 77,85 anos (DP=8,5). Essa diferença observada é estatisticamente significativa (teste $p < 0,001$).

Dado que a nossa amostra tem um n superior a 50, optou-se por utilizar o teste de Kolmogorov-Smirnov, para avaliar a normalidade da distribuição da variável “Idade” (Mishra *et al.*, 2019). Segundo este teste, a distribuição da variável “Idade” é não normal ($W=0,079$; $p < 0,001$). No entanto, o *Q-Q plot* demonstra que a distribuição pode ser ajustada à normalidade, dada a correlação verificada entre o valor observado e o normal esperado (Figura 2).

Figura 1 – Histograma de Distribuição Etária da população do estudo.

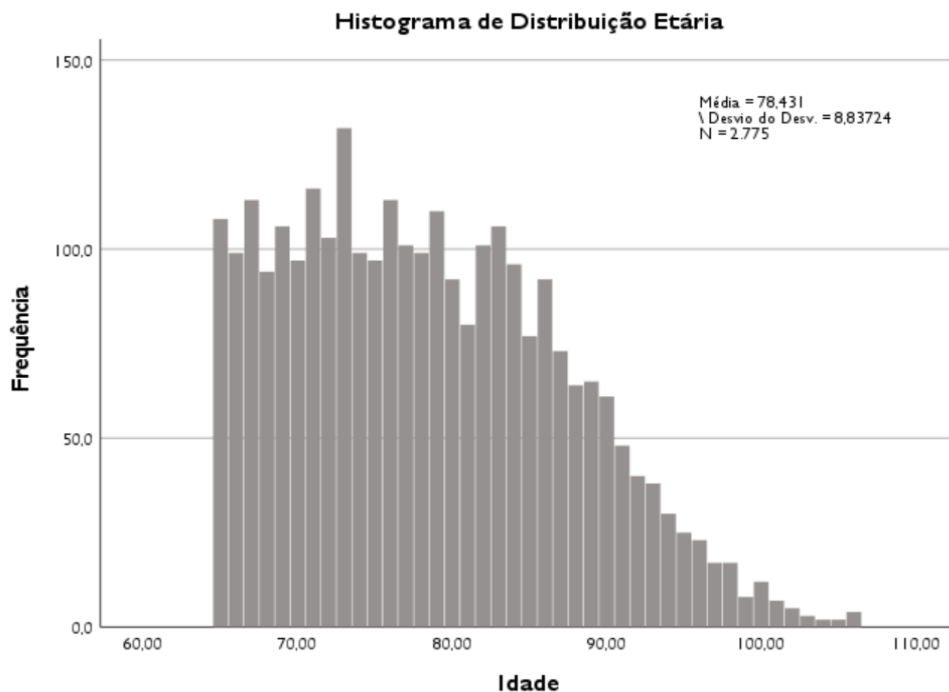
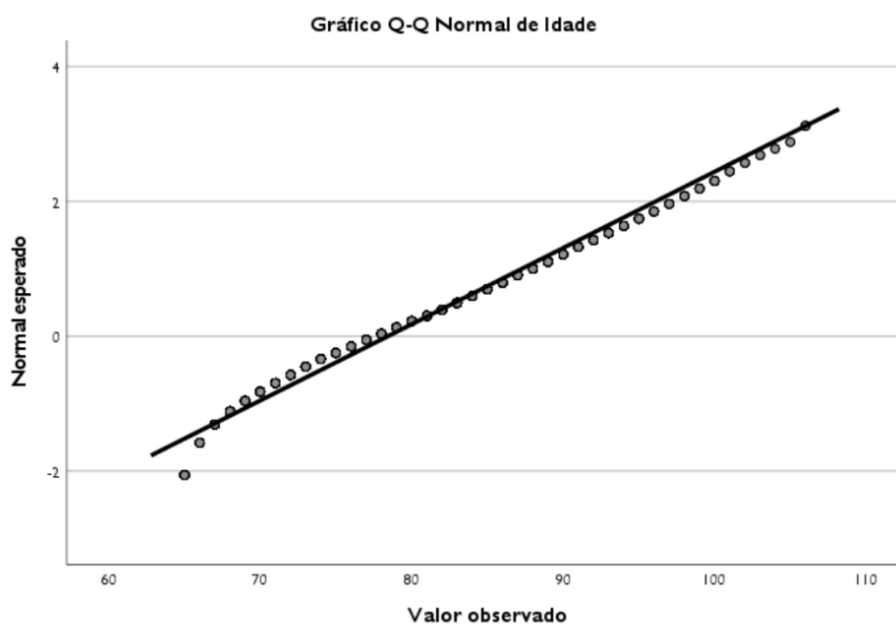
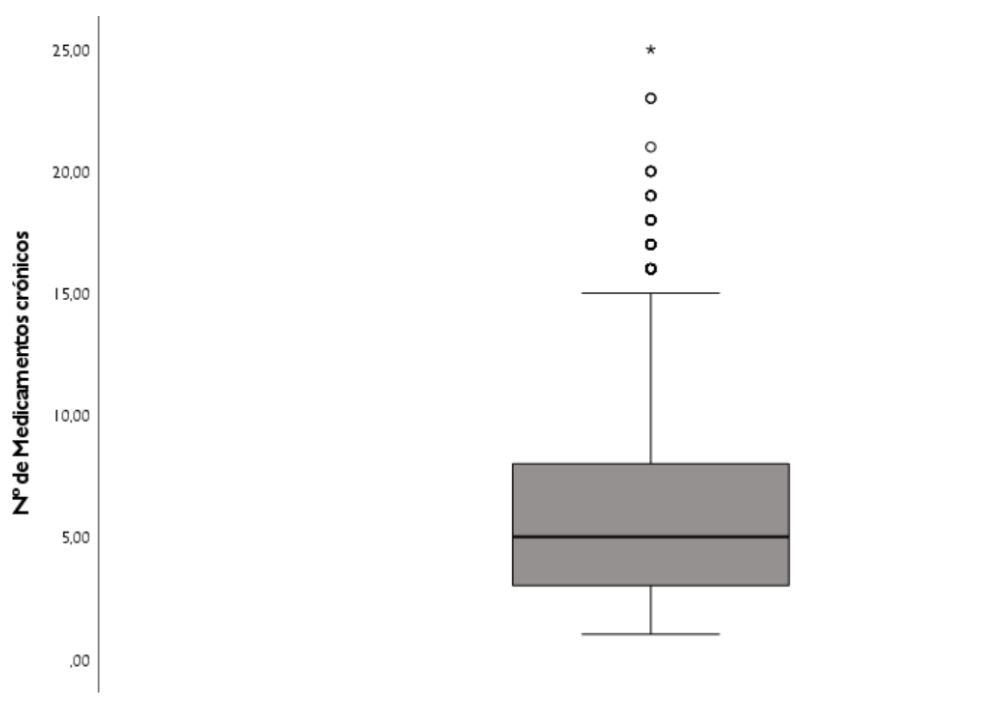


Figura 2 – Q-Q plot Normal da Variável Idade.



Relativamente à medicação habitual prescrita, verifica-se uma média de 6,02 medicamentos por utente (DP=3,69), sendo a mediana 5, pelo que mais de metade dos doentes tomam pelo menos 5 medicamentos totais (Figura 3). De facto, 59,70% dos doentes possuem 5 ou mais medicamentos, considerando-se, pela definição mais comumente aceite, constituírem casos de polimedicação (Tabela 9). É ainda de relevar a presença de alguns *outliers*, sendo o máximo de medicamentos prescritos no mesmo utente 25.

Figura 3 – Box-plot da Distribuição do nº total de medicamentos.



O total de medicamentos prescritos em toda a população em estudo é de 16697 fármacos. No que toca ao número de medicamentos prescritos por utente e por sexo, um utente do sexo feminino toma em média 6,1 (DP=3,68) medicamentos, enquanto um do sexo masculino toma 5,9 (DP=3,69), sendo que a diferença entre sexos não é estatisticamente significativa (teste $p=0,145$).

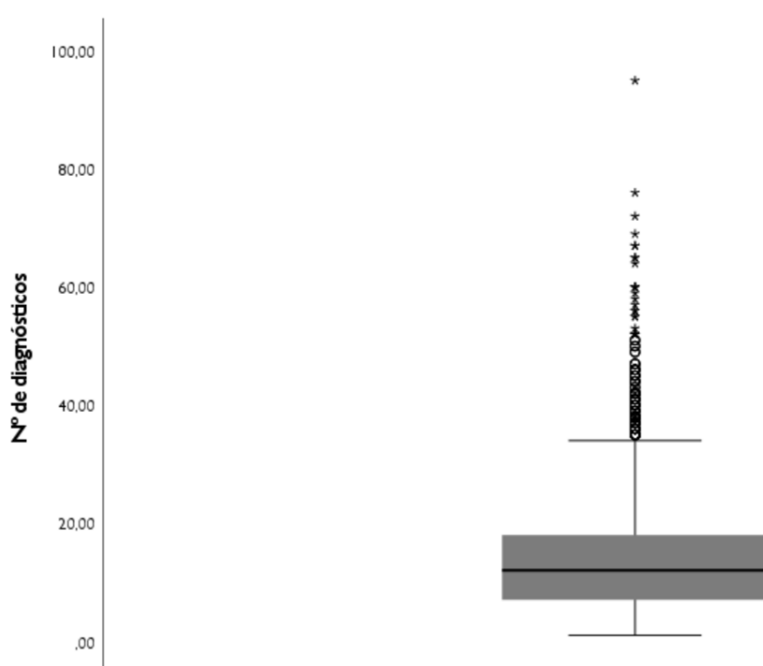
De forma a estudar a possível correlação entre a “Idade” e o “Número Total de Medicamentos”, calculou-se o coeficiente de Pearson, obtendo-se um valor de 0,19 ($p<0,001$), que representa uma correlação linear fraca.

Relativamente ao número de diagnósticos, cada utente possui, em média, 14 diagnósticos (DP=10,03), sendo que mais de metade dos utentes possui mais de 10 diagnósticos (Tabela 9). Existem ainda alguns *outliers*, sendo o máximo registado de 95 diagnósticos num único utente (Figura 4).

No que toca ao número de diagnósticos por utente e por sexo, um utente do sexo feminino tem, em média, 14,06 (DP=9,54) diagnósticos, enquanto um do sexo masculino tem 14,07 (DP=10,62), sendo que a diferença entre sexos não é estatisticamente significativa ($p=0,291$).

De forma a estudar a possível correlação entre a “Idade” e o “Número de Diagnósticos”, calculou-se o coeficiente de Pearson, obtendo-se um valor de 0,77 ($p<0,001$), considerada uma correlação linear forte.

Figura 4 – Box-plot da Distribuição do nº de diagnósticos.



Aplicação dos Critérios de Beers

Em consequência da aplicação dos critérios de Beers à base de dados da USF da Serra da Lousã, foram identificados um total de 629 PIMs, correspondendo a 3,76% de todos os medicamentos prescritos (Tabela 10). Foram detetados PIMs em 372 doentes, obtendo-se, portanto, uma prevalência de 13,41%.

Tabela 10 – Análise detalhada dos PIMs identificados pelos critérios de Beers.

Características	Nº de PIMs (%)	Nº médio de PIMs
Total	629 (100%)	-
Género		
Feminino	433 (68,84%)	0,28
Masculino	196 (31,16%)	0,16
Grupo etário		
65 a 69 anos	54 (8,59%)	0,10
70 a 74 anos	95 (15,10%)	0,17
75 a 79 anos	117 (18,60%)	0,23
80 a 84 anos	114 (18,12%)	0,24
85 a 89 anos	124 (19,87%)	0,33
≥ 90 anos	125 (19,87%)	0,37
Nº total de medicamentos		
1 a 4	86 (13,67%)	0,08
≥ 5	543 (86,33%)	0,33
Nº de diagnósticos		
1 a 6	120 (19,08%)	0,22
7 a 12	184 (29,25%)	0,19
13 a 18	170 (27,03%)	0,28
≥ 19	155 (24,64%)	0,23

O sexo feminino foi o género onde foi detetado a grande maioria (68,84%) dos PIMs (n=433). Após a realização de um teste de *t-student* para amostras independentes foi apurada uma diferença estatisticamente significativa entre ambos os sexos ($p < 0,001$).

Já o cálculo do coeficiente de Pearson entre as variáveis “Grupo Etário” e “Número de PIMs” revelou uma correlação fraca ($R=0,115$; $p < 0,001$).

Relativamente à variável “Número Total de Medicamentos”, a realização de um estudo *t-student* para amostras independentes revelou um $p < 0,001$, ocorrendo diferença estatisticamente significativa entre doentes polimedicados (≥ 5 medicamentos) e doentes não-polimedicados (1 a 4 medicamentos).

Por outro lado, o cálculo do coeficiente de Pearson entre as variáveis “Número Total de Medicamentos” e “Número de PIMs” revelou uma correlação fraca ($R=0,244$; $p < 0,001$).

A mesma estratégia foi aplicada aos grupos baseados na variável “Número de Diagnósticos”, para a qual o cálculo do coeficiente de Pearson revelou uma correlação não significativa ($p=0,196$).

Seguidamente, fizemos uma análise descritiva dos doentes nos quais foi identificado, pelo menos, um PIM, analisando as variáveis “Género”, “Grupo Etário”, “Número Total de Medicamentos”, “Número de Diagnósticos” e “Número de PIMs” (Tabela 11).

Deste modo, os critérios de Beers identificaram 372 doentes com pelo menos um PIM, correspondendo a 13,41% do total dos doentes.

Ainda, 15,38% dos doentes do sexo feminino tinham pelo menos um PIM, *versus* 10,89% de doentes do sexo masculino. Realizou-se um teste de qui-quadrado entre a variável “Género” e a variável “Presença de PIMs”, sendo que se obteve uma diferença estatisticamente significativa ($p<0,001$).

De forma geral, à medida que a faixa etária aumenta, aumenta também o número de doentes com PIMs, sendo que 25,15% dos doentes com mais de 90 anos tinham, pelo menos, um PIM. Avaliou-se a associação linear-linear entre as variáveis “Grupo Etário” e “Presença de PIMs”, sendo que também aqui se obteve uma diferença estatisticamente significativa ($p<0,001$).

Por outro lado, a percentagem de doentes com pelo menos um PIM é significativamente superior no grupo de doentes polimedicados relativamente ao grupo de doentes com menos de 5 medicamentos (18,78% *versus* 5,45%).

O mesmo se passa para a variável “Número de Diagnósticos”, onde verificamos que a maior percentagem de doentes com pelo menos um PIM se verifica para os doentes com mais de 19 diagnósticos (22,12%).

Conseguimos ainda apurar que 7,93% dos idosos com PIMs têm apenas 1 medicamento potencialmente inapropriado, *versus* 2,23% que têm 3 ou mais PIMs.

Tabela 11 – Análise detalhada dos doentes com PIMs identificados pelos critérios de Beers.

Características	Nº de doentes	Nº de doentes com PIMs	% de doentes com PIMs
Todos os doentes	2775	372	13,41%
Género			
Feminino	1554	239	15,38%
Masculino	1221	133	10,89%
Grupo Etário			
65 a 69 anos	520	27	5,19%
70 a 74 anos	547	50	9,14%
75 a 79 anos	520	70	13,46%
80 a 84 anos	475	67	14,11%
85 a 89 anos	371	72	19,41%
≥ 90 anos	342	86	25,15%
Nº total de medicamentos			
1 a 4	1119	61	5,45%
≥ 5	1656	311	18,78%
Nº de diagnósticos			
1 a 6	543	38	7,00%
7 a 12	969	98	10,11%
13 a 18	603	90	14,93%
≥ 19	606	146	22,12%
Nº de PIMs			
1	-	220	7,93%
2	-	90	3,24%
≥ 3	-	62	2,23%

Adicionalmente, considerou-se importante averiguar quais as classes farmacológicas que, na população em estudo, estavam associadas a um maior número de PIMs. A classe dos medicamentos que atuam no sistema nervoso reuniu 77,74% dos PIMs identificados (n=489), seguida dos medicamentos que atuam no sistema cardiovascular (n=112, 17,81%) (Tabela 12).

De todos os fármacos, o lorazepam foi o PIM mais frequentemente prescrito, seguido da digoxina e da quetiapina (Tabela 13).

Tabela 12 – Análise dos PIMs mais frequentemente prescritos de acordo com a classificação ATC segundo os critérios de Beers.

Classificação ATC	Nº de PIMs (%)	PIMs no Sexo F (%)	PIMs no Sexo M (%)
N – Sistema nervoso	489 (77,74%)	360 (83,14%)	129 (65,82%)
N01 – Anestésicos	3 (0,48%)	0 (0%)	3 (1,53%)
N02 – Analgésicos	31 (4,93%)	22 (5,08%)	9 (4,59%)
N03 – Antiepiléticos	31 (4,93%)	24 (5,54%)	7 (3,57%)
N05 – Psicodélicos	328 (52,15%)	232 (53,58%)	96 (48,98%)
N06 – Psicoanaléticos	96 (15,26%)	82 (18,94%)	14 (7,14%)
C – Sistema cardiovascular	112 (17,81%)	55 (12,70%)	57 (29,08%)
C01 – Terapia Cardíaca	83 (13,20%)	43 (9,93%)	40 (20,41%)
C02 – Antihipertensores	20 (3,18%)	7 (1,62%)	13 (6,63%)
C08 – Bloqueadores dos Canais de Cálcio	9 (1,43%)	5 (1,15%)	4 (2,04%)
B – Sangue e órgãos hematopoiéticos	12 (1,91%)	5 (1,15%)	7 (3,57%)
B01 – Antitrombóticos	12 (1,91%)	5 (1,15%)	7 (3,57%)
G – Sistema genito-urinário e hormonas sexuais	8 (1,27%)	8 (1,85%)	0 (0%)
G03 – Hormonas Sexuais e modeladores do sistema genital	8 (1,27%)	8 (1,85%)	0 (0%)
M – Sistema músculo-esquelético	8 (1,27%)	5 (1,15%)	3 (1,53%)
M01 – Anti-inflamatórios	8 (1,27%)	5 (1,15%)	3 (1,53%)
TOTAL	629 (100%)	433 (100%)	196 (100%)

Tabela 13 – Lista dos fármacos classificados como PIMs pelos critérios de Beers mais prescritos à população em estudo.

Fármaco	Classificação ATC	N (%)
Lorazepam	N05BA06	64 (11,76%)
Digoxina	C01AA05	55 (8,74%)
Quetiapina	N05AH04	54 (8,59%)
Alprazolam	N05BA12	50 (7,95%)
Risperidona	N05AX08	41 (6,52%)
Sertralina	N06AB06	31 (4,93%)
Amiodarona	C01BD01	28 (4,45%)
Clonazepam	N03AE01	18 (2,86%)
Oxazepam	N05BA04	16 (2,54%)
Bromazepam	N05BA08	16 (2,54%)
Escitalopram	N06AB10	16 (2,54%)

Aplicação da Lista EURO-FORTA

No seguimento da aplicação da Lista EURO-FORTA à base de dados da USF da Serra da Lousã, em estudo, foram identificados um total de 1635 PIMs, correspondendo a 9,79% de todos medicamentos prescritos (Tabela 14). Foram detetados PIMs em 993 doentes, o que resulta numa prevalência de 35,78%.

Tabela 14 – Análise detalhada dos PIMs identificados pela lista EURO-FORTA

Características	Nº de PIMs (%)	Nº médio de PIMs
Total	1635 (100%)	-
Género		
Feminino	1100 (67,28%)	0,71
Masculino	535 (32,72%)	0,44
Grupo etário		
65 a 69 anos	286 (17,49%)	0,55
70 a 74 anos	293 (17,92%)	0,54
75 a 79 anos	346 (21,16%)	0,67
80 a 84 anos	295 (18,04%)	0,62
85 a 89 anos	230 (14,07%)	0,62
≥ 90 anos	185 (11,31%)	0,54
Nº total de medicamentos		
1 a 4	259 (15,84%)	0,23
≥ 5	1376 (84,16%)	0,83
Nº de diagnósticos		
1 a 6	154 (9,42%)	0,28
7 a 12	471 (28,81%)	0,49
13 a 18	392 (23,98%)	0,65
≥ 19	618 (37,80%)	0,94

Tal como na aplicação dos critérios de Beers, a EURO-FORTA identificou a grande maioria dos PIMs no sexo feminino (n=1100; 67,28%). Após a realização de um teste de *t-student* para amostras independentes foi apurada uma diferença estatisticamente significativa entre ambos os sexos ($p<0,001$).

No que concerne à idade, os resultados da EURO-FORTA não demonstram uma correlação significativa entre as variáveis “Grupo Etário” e “Número de PIMs” ($p=0,785$).

Relativamente à variável “Número Total de Medicamentos”, também se executou um teste *t-student* para amostras independentes entre os doentes polimedicados e não-polimedicados, tendo-se obtido resultados estatisticamente significativos ($p<0,001$), à semelhança do sucedido nos critérios de Beers. Tal como está patente na Tabela 14, a média de PIMs por doente aumenta com o número de medicamentos que toma.

Já o cálculo do coeficiente de Pearson entre as variáveis “Número Total de Medicamentos” e “Número de PIMs” revelou uma correlação moderada ($R=0,402$; $p<0,001$), mais apreciável que a calculada para os critérios de Beers.

No que toca à variável “Número de Diagnósticos”, a análise de variância da variável “Número de PIMs” revela resultados estatisticamente significativos ($p<0,001$), ao contrário do que se passa para os critérios de Beers. De uma forma geral, a média do “Número de PIMs” por doente aumenta com o aumento do número de diagnósticos, sendo que o grupo de utentes com 19 ou mais diagnósticos é aquele com maior número médio de PIMs. Os testes

post hoc de Tukey demonstram uma diferença estatisticamente significativa entre todos os grupos pertencentes à variável “Número de Diagnósticos”.

Calculou-se o coeficiente de correlação de Pearson entre as variáveis “Número de Diagnósticos” e “Número de PIMs”, evidenciando-se uma correlação fraca (0,255; $p < 0,001$).

Seguidamente, fizemos uma análise descritiva dos doentes nos quais foi identificado, pelo menos, um PIM segundo a lista EURO-FORTA, analisando as variáveis “Género”, “Grupo Etário”, “Número Total de Medicamentos”, “Número de Diagnósticos” e “Número de PIMs”.

Assim sendo, a lista EURO-FORTA identificou 993 doentes com, pelo menos, um PIM, correspondendo a 35,78% do total dos doentes.

Observamos que 41,57% dos doentes do sexo feminino têm, pelo menos, um PIM, comparativamente a 28,42% dos doentes do sexo masculino.

A percentagem de doentes com, pelo menos, um PIM é genericamente semelhante entre faixas etárias, sendo ligeiramente maior dos 85 aos 89 anos (39,08%).

Por outro lado, a percentagem de doentes com pelo menos um PIM é significativamente superior no grupo de doentes polimedicados relativamente ao grupo de doentes com menos de 5 medicamentos (42,81% *versus* 18,14%).

O mesmo se passa para a variável “Número de Diagnósticos”, onde verificamos que a maior percentagem de doentes com pelo menos um PIM são aqueles com mais de 19 diagnósticos (54,24%). Conseguimos ainda apurar que 20,86% dos idosos com PIMs têm apenas 1 medicamento potencialmente inapropriado, enquanto 5,19% têm 3 ou mais (Tabela 15).

Tal como na análise com os critérios de Beers, considerou-se importante averiguar quais as classes farmacológicas que, na população em estudo, estavam associadas a um maior número de PIMs (Tabela 16). A classe dos medicamentos que atuam no sistema nervoso reuniu 74,68% dos PIMs identificados ($n=1221$), seguida dos medicamentos que atuam no sistema cardiovascular ($n=195$, 11,93%), tal como se verificou para os critérios de Beers.

De todos os fármacos, o alprazolam foi o PIM mais frequentemente prescrito, seguido da trazodona e do lorazepam (Tabela 17).

Posto isto, e a fim de determinar a concordância entre ambas as ferramentas de deteção de PIMs em estudo, foi calculado o coeficiente Kappa, tendo-se obtido um valor de 0,168, que representa uma concordância mínima.

Tabela 15 – Análise detalhada dos doentes com PIMs identificados pela lista EURO-FORTA.

Características	Nº de doentes	Nº de doentes com PIMs	% de doentes com PIMs
Todos os doentes	2775	993	35,78%
Género			
Feminino	1554	646	41,57%
Masculino	1221	347	28,42%
Grupo Etário			
65 a 69 anos	520	169	32,50%
70 a 74 anos	547	184	33,64%
75 a 79 anos	520	198	36,20%
80 a 84 anos	475	173	36,42%
85 a 89 anos	371	145	39,08%
≥ 90 anos	342	124	36,25%
Nº total de medicamentos			
1 a 4	1119	203	18,14%
≥ 5	1656	790	42,81%
Nº de diagnósticos			
1 a 6	543	96	17,68%
7 a 12	969	303	31,27%
13 a 18	603	236	39,14%
≥ 19	606	358	54,24%
Nº de PIMs			
1	-	579	20,86%
2	-	270	9,73%
≥ 3	-	144	5,19%

Tabela 16 – Análise dos PIMs mais frequentemente prescritos de acordo com a classificação ATC segundo a lista EURO-FORTA.

Classificação ATC	Nº de PIMs (%)	PIMs no Sexo F (%)	PIMs no Sexo M (%)
N – Sistema nervoso	1221 (74,68%)	906 (83,58%)	315 (57,17%)
N02 – Analgésicos	15 (0,92%)	10 (0,92%)	5 (0,91%)
N03 – Antiepiléticos	70 (4,28%)	40 (3,69%)	30 (5,44%)
N04 – Anti-parkinsonianos	4 (0,24%)	3 (0,28%)	1 (0,18%)
N05 – Psicodélicos	690 (42,20%)	515 (47,51%)	175 (31,76%)
N06 – Psicoanaléticos	442 (27,03%)	338 (36,72%)	104 (18,87%)
C – Sistema cardiovascular	195 (11,93%)	88 (8,12%)	107 (19,42%)
C01 – Terapia Cardíaca	45 (2,75%)	25 (2,31%)	20 (3,63%)
C02 – Antihipertensores	10 (0,61%)	1 (0,09%)	9 (1,63%)
C03 – Diuréticos	93 (5,69%)	51 (4,70%)	42 (7,62%)
C08 – Bloqueadores dos Canais de Cálcio	16 (0,98%)	10 (0,92%)	6 (1,09%)
C09 – Agentes Eixo Renina-Angiotensina-Aldosterona	2 (0,12%)	1 (0,09%)	1 (0,18%)
C10 – Modificadores dos lípidos	29 (1,77%)	16 (1,48%)	13 (2,36%)
R – Sistema Respiratório	93 (5,69%)	37 (3,41%)	56 (10,16%)
R03 – Fármacos p/ doenças respiratórias obstrutivas	88 (5,38%)	37 (3,41%)	51 (9,26%)
R05 – Antitússicos	5 (0,31%)	0 (0%)	5 (0,91%)
A – Trato Alimentar e Metabolismo	55 (3,36%)	19 (1,75%)	36 (6,53%)
A10 – Antidiabéticos	55 (3,36%)	19 (1,75%)	36 (6,53%)

Classificação ATC	Nº de PIMs (%)	PIMs no Sexo F (%)	PIMs no Sexo M (%)
B – Sangue e órgãos hematopoiéticos	27 (1,65%)	11 (1,01%)	16 (2,90%)
B01 – Antitrombóticos	27 (1,65%)	11 (1,01%)	16 (2,90%)
G – Sistema genito-urinário e hormonas sexuais	44 (2,69%)	23 (2,12%)	21 (3,81%)
G03 – Hormonas Sexuais	10 (0,61%)	10 (0,92%)	0 (0%)
G04 – Medicamentos de ação urológica	34 (2,08%)	13 (1,20%)	21 (3,81%)
TOTAL	1635 (100%)	1084 (100%)	551 (100%)

Tabela 17 – Lista dos fármacos classificados como PIMs mais prescritos identificados pela lista EURO-FORTA.

Fármaco	Classificação ATC	N (%)
Alprazolam	N05BA12	208 (12,72%)
Trazodona	N06AX05	144 (8,81%)
Lorazepam	N05BA06	129 (7,89%)
Espironolactona	C03DA01	93 (5,69%)
Quetiapina	N05AH04	91 (5,57%)
Escitalopram	N06AB10	80 (4,89%)
Mirtazapina	N06AX11	74 (4,53%)
Diazepam	N05BA01	73 (4,46%)
Venlafaxina	N06AX16	52 (3,18%)
Bromazepam	N05BA08	41 (2,51%)

Discussão

A presente dissertação teve como objetivo a comparação teórica dos critérios de Beers e da lista EURO-FORTA, bem como a identificação da medicação potencialmente inapropriada numa amostra de idosos através da aplicação destes instrumentos. Mais concretamente, pretendeu-se analisar comparativamente os resultados obtidos e sobre eles tecer considerações sobre a sua aplicabilidade no contexto dos cuidados de saúde primários.

Abordagem Teórica

Depois de identificados todos os medicamentos utilizados pela população em estudo e de ter sido feita a respetiva classificação como PIMs de acordo com os dois instrumentos em estudo, a análise teórica permitiu concluir que, apesar de serem genericamente bastante concordantes - com 196 medicamentos classificados como inapropriados pelos critérios de Beers *versus* 176 identificados como tal pela lista EURO-FORTA -, existem algumas diferenças nos instrumentos analisados.

No que toca à classificação dos medicamentos como potencialmente inapropriados, observamos que a lista EURO-FORTA não considera 30 fármacos, classificados como potencialmente inapropriados pelos critérios de Beers, como tal.

A maioria dos fármacos nestas condições exerce a sua ação farmacológica no sistema nervoso. De facto, é de notar a ausência de vários antipsicóticos típicos como a ciamemazina, cloropromazina, flupentixol, pimozida, sulpirida e tiaprida. Como sabemos, os antipsicóticos (e em especial os típicos) são bem conhecidos pelos seus efeitos secundários graves, como sintomas extrapiramidais (inquietação, alterações do movimento, como tremores, discinesia ou parkinsonismo) e sintomas anticolinérgicos (confusão, perda de equilíbrio, visão turva, boca seca ou retenção urinária), aos quais os idosos são particularmente suscetíveis (Finkel, 2004; Gareri *et al.*, 2014).

Relativamente a este assunto, os critérios de Beers apresentam na tabela 2 uma contra-indicação relativa a “todos os antipsicóticos” - onde, naturalmente, se vão incluir os fármacos enunciados -, justificando que, no idoso, a toma de um antipsicótico contribui para a ocorrência de AVC, declínio cognitivo e mortalidade em idosos com demência, advogando a sua evicção em casos de problemas comportamentais associados a demência ou delírio. Tal é suportado pela literatura (Joshi *et al.*, 2021; Marto *et al.*, 2021; Nørgaard *et al.*, 2022), apesar de haver muitos estudos que não conseguem concluir estas associações (Hulshof *et al.*, 2015; Zivkovic *et al.*, 2019).

Já na tabela 3 dos critérios de Beers, todos os antipsicóticos devem ser evitados em doentes com doença de Parkinson, à exceção da risperidona, clozapina e pimavanserina (todos antipsicóticos atípicos). Há ainda uma chamada de atenção adicional para o antipsicótico típico clorpromazina, que, de acordo com os critérios de Beers, além dos sintomas extrapiramidais no doente com Parkinson, também possui uma ação antagonista potente nos recetores alfa-1 periféricos, podendo potenciar a ocorrência de hipotensão ortostática e síncope no idoso (The 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, 2019).

No que toca à lista EURO-FORTA, esta só parece fazer referência a um antipsicótico típico – o haloperidol. Assim sendo, e apesar de haver alguma incongruência relativamente às associações entre os antipsicóticos (típicos) e a ocorrência de AVC, declínio cognitivo e mortalidade em idosos com demência, tendo em conta os conhecidos efeitos adversos graves destes fármacos, seria expectável que mais medicamentos desta classe figurassem na lista EURO-FORTA, sendo esta, sem dúvida, uma ausência de peso, na ferramenta.

De igual modo, vários antipsicóticos atípicos - amissulprida, asenapina, cariprazina, paliperidona, ziprasidona e zotepina -, se encontram fora da lista EURO-FORTA - que apenas aconselha a evicção dos antipsicóticos atípicos risperidona, quetiapina, clozapina e aripiprazol, na presença de sintomas comportamentais e psicológicos de demência. Ressalvo, apenas, o caso particular da zotepina, que ainda não é comercializada em nenhum dos países que constituem a lista EURO-FORTA, pelo que é justificável a sua não inclusão nesta lista.

Os antipsicóticos atípicos, além de serem fármacos relativamente mais recentes, apresentam menos efeitos adversos que os antipsicóticos de primeira geração, tendo sido reportada uma incidência de apenas 1/5 dos sintomas extrapiramidais, face aos primeiros (Finkel, 2004). Tal acontece uma vez que os antipsicóticos atípicos, para além de bloquearem os recetores D2 da dopamina, também bloqueiam os 5-HT_{2A} da serotonina, que se vai traduzir numa ausência do comprometimento motor e cognitivo, que se verifica com os típicos (Finkel, 2004; Gareri *et al.*, 2014). Além disso, e agora a título mais particular, a asenapina provoca uma sedação menos pronunciada, com potencialmente menor impacto na função cognitiva (Vieta *et al.*, 2019) e a ziprasidona apresenta menos efeitos secundários que os demais antipsicóticos atípicos, exceto no prolongamento do intervalo QT (Gonzalez, Thompson e Moore, 2011).

No entanto, apesar de terem um perfil de segurança aparentemente superior aos típicos, os antipsicóticos atípicos não são inócuos, apresentando uma série de efeitos secundários consideráveis, em especial no idoso (e nas suas quedas e complicações associadas): efeitos anticolinérgicos, sedação e hipotensão -, para além de estarem associados,

em alguns estudos, ao risco aumentado de mortalidade multifatorial, tal como os antipsicóticos típicos (Gareri *et al.*, 2014).

No que toca aos doentes com Parkinson, considera-se que os antipsicóticos atípicos são, apesar de tudo, medicamentos a evitar, já que mantêm a capacidade de inibição dos recetores dopaminérgicos D2 ao nível do núcleo estriado, responsável pelo aparecimento dos sintomas extrapiramidais.

Assim sendo, o uso deste tipo de medicamentos deve ser controlado, pelo que a sua ausência na lista EURO-FORTA representa uma omissão relevante.

Ainda neste âmbito, a metoclopramida, também potente antagonista dos recetores dopaminérgicos D2, utilizada como anti-emético e procinético, é um potente indutor de sintomas extrapiramidais no idoso, sendo por isso, potencialmente inapropriada segundo os critérios de Beers (Isola *et al.*, 2023). Também esta não consta na lista EURO-FORTA, sendo, à semelhança das restantes enumeradas, uma ausência a ter em conta.

Como abordado na introdução, a utilização de fármacos com propriedades anticolinérgicas é particularmente problemática nos idosos, dada a sua maior suscetibilidade aos efeitos adversos destes fármacos, devido a alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas que tipicamente acompanham o processo de envelhecimento (Lavrador, 2021). Neste contexto, não constam da lista EURO-FORTA vários princípios ativos, que pelas suas propriedades anticolinérgicas estariam contraindicados no idoso. São eles alguns antidepressivos tricíclicos (imipramina, clomipramina e trimipramina), antagonistas dos recetores H2 (ranitidina e famotidina), antiespasmódicos (butilescopolamina), anti-histaminicos de 1ª geração (dimenidrato, hidroxizina), relaxantes musculares (ciclobenzapirina) e anticolinérgicos puros (atropina, flavoxato e solifenacina).

Tal acontece, pois, ao contrário dos critérios de Beers - que possuem uma tabela inteiramente dedicada a fármacos com fortes propriedades anticolinérgicas -, a lista EURO-FORTA faz referência, apenas, a um fármaco anticolinérgico (o biperideno), advogando a sua evicção no contexto da doença de Parkinson, dado existirem melhores alternativas. O facto de a estrutura da lista EURO-FORTA ser baseada na existência de uma patologia em particular para a qual determinado fármaco será apropriado ou inapropriado, favorece a ausência de vários destes medicamentos. Não obstante, como demonstrado, os potenciais efeitos deletérios destes medicamentos no idoso são elevados e, assim sendo, estas ausências representam uma fraqueza da lista EURO-FORTA.

Por outro lado, a colchicina é um fármaco antimitótico utilizado no tratamento da crise gotosa, sendo bastante eficaz e altamente prescrito, neste contexto. No entanto, em idosos

com uma taxa de filtração glomerular inferior a 30ml/min, causa uma toxicidade forte a nível gastrointestinal, neuromuscular e ao nível da medula óssea (The 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, 2019). A colchicina consta da tabela 6 dos critérios de Beers, que faz referência aos medicamentos evitáveis ou cuja dose deverá ser ajustada à função renal. Especificidades clínicas relativas ao comprometimento renal não constam na lista EURO-FORTA, sendo por isso justificável a ausência deste medicamento nesta lista. Apesar de justificada, e sendo este um fármaco com uma janela terapêutica estreita, cuja concomitância com inibidores fortes da CYP3A4 e da glicoproteína-P pode alterar, significativamente, a sua farmacocinética (Richette, Frazier e Bardin, 2014), adicionado ao facto de ser bastante prescrito e de a função renal diminuir de forma significativa no idoso (Andres *et al.*, 2019), a desconsideração deste medicamento pela EURO-FORTA, pode acarretar consequências consideráveis para os doentes.

Um outro fármaco em situação semelhante é a nitrofurantoína, antibiótico da classe dos nitrofuranos, indicado para o tratamento e prevenção de infeções do trato urinário. No entanto, e segundo os critérios de Beers, apresenta, no idoso, um elevado potencial de toxicidade pulmonar, hepática e neurológica, estando, também, contraindicado se a *clearance* da creatinina for <30ml/min. Tais ilações são suportadas pela literatura (Isola *et al.*, 2023). Deste modo, a consideração deste fármaco pela lista EURO-FORTA seria, certamente, uma mais-valia para a ferramenta.

É, ainda, desconsiderado da lista EURO-FORTA o megestrol - progestina sintética, frequentemente utilizada para o estímulo do apetite e no tratamento paliativo do carcinoma da mama e do endométrio. Segundo os critérios de Beers, este é inapropriado no idoso, dado o seu efeito diminuto no aumento de peso dos doentes e no potencial aumento de eventos tromboticos. De facto, e de acordo com um estudo de Cheung *et al.*, a toma de megestrol não se traduziu num aumento de peso dos doentes (Cheung *et al.*, 2022). Por outro lado, também não foram registados eventos tromboembólicos, à semelhança do que é descrito num estudo de Howard *et al.* (Howard *et al.*, 2019).

Posto isto, talvez pareça ser concebível a não inclusão do megestrol como PIM, pela lista EURO-FORTA, dada a aparente falta de evidência da capacidade deste fármaco provocar os eventos tromboembólicos fatais anunciados.

Da mesma forma que os critérios de Beers referem PIMs que não constam da EURO-FORTA, o contrário também sucede, sendo importante destacar algumas discrepâncias de relevo clínico e interesse prático.

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é, globalmente, a 3^a causa de morte e a 5^a causa de morbilidade no idoso (Wang *et al.*, 2020). É, por isso, um dos diagnósticos abordados pela lista EURO-FORTA. Dentro dos fármacos recomendados e contraindicados pela lista EURO-FORTA para a DPOC, importa abordar que a utilização crónica de corticóides inalatórios (budesonida, fluticasona; ou associações deste com outros fármacos, nomeadamente broncodilatadores de longa duração de ação) é considerada um PIM (categoria C).

Segundo as *guidelines* GOLD para a DPOC, os broncodilatadores são a principal opção terapêutica de manutenção. Apenas em casos de DPOC moderada a severa, é considerada a utilização de corticosteroides inalatórios e apenas em associação com broncodilatadores ou antimuscarínicos inalatórios (GOLD Science Committee, 2022). Esta opção é justificada pela própria fisiopatologia da doença. Na DPOC, os mecanismos patogénicos típicos incluem hipersecreção de muco, destruição da parede alveolar e fibrose, mediado por células e moléculas mensageiras - processo dificilmente frenável pela utilização de corticosteroides inalatórios. Esta classe farmacológica é, portanto, menos eficaz na redução de exacerbações, morbilidade e mortalidade da DPOC comparativamente com outros tratamentos. Além disso, os corticoides inalatórios usados de forma independente estão relacionados com uma incidência superior de infeções respiratórias, bem como podem manter efeitos adversos típicos dos corticoides sistémicos (Kostikas, Clemens e Patalano, 2016).

Portanto, a EURO-FORTA é pertinente ao classificar os corticoides inalatórios como contraindicados na DPOC, pese embora que não forneça indicações específicas para o caso das associações com broncodilatadores - que segundo a literatura têm efetivo benefício no tratamento de casos graves de DPOC.

Ainda no âmbito da DPOC, de referir que os medicamentos mucolíticos são considerados PIMs segundo esta lista (categoria “C”), como por exemplo, a acetilcisteína ou o ambroxol. De facto, do ponto de vista teórico, ao facilitarem a *clearance* do muco das vias respiratórias, teoriza-se que os mucolíticos tenham um papel importante na redução de exacerbações e infeções respiratórias no doente com DPOC. No entanto, os resultados práticos desta intervenção não estão claros na literatura. Esta apresenta resultados contraditórios. Por um lado, estes fármacos reduzem o número de exacerbações da DPOC, no entanto, não são eficazes em melhorar a função pulmonar ou reduzir a morbilidade e mortalidade da DPOC (Poole, Sathananthan e Fortescue, 2019).

Deste modo, e havendo alternativas de valor superior, não é descabido que a lista EURO-FORTA classifique esta classe farmacológica como categoria C, até porque não é isenta de efeitos adversos.

Já os critérios de Beers não fornecem qualquer linha orientadora no âmbito do tratamento farmacológico da DPOC. Ora, dada a elevada prevalência da DPOC no idoso, é uma limitação franca dos critérios de Beers não incluírem nada a este respeito.

Por outro lado, sabemos que a dislipidemia, a síndrome metabólica e a aterosclerose estão intimamente ligadas com a causa de morte mais frequente em todo o mundo, as doenças cardiovasculares, sendo que a sua incidência aumenta exponencialmente no idoso. Em 2021, estas doenças originaram 32 mil mortes em Portugal - 6,2% de todas as causas de mortes - e cerca de 4 milhões de mortes em toda a Europa (Instituto Nacional de Estatística, 2023).

É sabido que a aterosclerose é o principal fator potenciador de enfarte agudo do miocárdio (EAM) e do acidente vascular cerebral (AVC), sendo que a prevalência aumenta substancialmente com a idade. O número de eventos cardiovasculares é significativamente superior após os 65 anos no homem e os 75 anos na mulher (Williams *et al.*, 2018).

O tratamento mais eficaz contra a aterosclerose é o tratamento com estatinas, associado sempre a tratamento não farmacológico - mudança de estilo de vida, prática de exercício físico e alimentação saudável. Está impreterivelmente indicado o tratamento com estatinas em doentes com história pessoal de EAM ou AVC, com valores-alvo de colesterol bem estabelecidos pelas sociedades internacionais (Mach *et al.*, 2020). No entanto, persiste ainda a dúvida sobre a sua utilização em contexto de prevenção primária, isto é, em doentes sem história de doenças cardiovasculares, sobretudo, em idosos. Isto porque a prevalência dos efeitos adversos associados a toma de estatinas aumenta substancialmente no idoso, sendo eles de relevo clínico, como por exemplo, o aumento da incidência precoce de diabetes, miopatia e rbdomiólise - com impacto na capacidade de locomoção e atividades de vida diárias do idoso -, bem como hepatotoxicidade (Horodinschi *et al.*, 2019).

Portanto, ao contrário dos critérios de Beers, que não fazem referência a estatinas em nenhuma das suas tabelas, a lista EURO-FORTA recomenda a utilização de estatinas (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, sinvastatina) - categoria "A", para o EAM e AVC (tendo o cuidado de a classificar como "B" no idoso com mais de 85 anos).

No entanto, esta lista contraindica severamente (categoria "D") a utilização de estatinas no idoso com demência. Este facto deriva potencialmente da suspeita de que as estatinas, sobretudo em alta dose, poderiam induzir ou agravar demência no idoso, verificada nalguns casos clínicos publicados no início do presente século (King *et al.*, 2003). Este facto motivou até o lançamento de um aviso da FDA relativamente aos possíveis efeitos deletérios na cognição do idoso sob estatinas, em 2012. No entanto, recentemente, numa revisão

sistemática e meta-análise de Olmastroni *et al.*, suportada pela Sociedade Europeia de Cardiologia, este mito foi fortemente contrariado, não se tendo identificado risco neurocognitivo para os idosos medicados com estatinas (Olmastroni *et al.*, 2022). Por isso, é possível considerar que a presença da contraindicação da utilização de estatinas no idoso com demência na EURO-FORTA venha a ser definitivamente contrariada no futuro. Desta forma, pode ser compreensível a ausência das estatinas como PIM no idoso com demência nos critérios de Beers, pese embora exista robustez científica na literatura para afirmar a sua utilização cuidadosa no idoso - pelos seus efeitos adversos (Shanmugasundaram, Rough e Alpert, 2010) e, portanto, talvez este grupo de fármacos pudesse figurar, a título preventivo, na tabela 4 (fármacos a serem utilizados com precaução no idoso).

Ainda no âmbito das dislipidemias, importa falar dos fibratos (bezafibrato, ciprofibrato, fenofibrato, gemfibrozil) e da ezetimiba. Os fibratos estimulam a captação celular de ácidos gordos, a sua conversão em derivados acetil-coenzima A e o catabolismo lipídico. Vários estudos recentes reforçam a limitação dos fibratos na redução do risco de mortalidade cardiovascular, doença coronária e AVC no idoso. Posto isto, os seus efeitos adversos superam os potenciais benefícios. É, portanto, justificável que a lista EURO-FORTA classifique esta classe farmacológica como PIM no idoso, no contexto do tratamento crónico do EAM (classe “C”). Sobre este fármaco, os critérios de Beers não fazem qualquer referência, algo que talvez pudesse ser alterado, passando estes fármacos a figurar, por exemplo, na tabela 4 - uso com precaução.

Já a ezetimiba, que atua pela inibição do recetor NPC1L1 no intestino delgado, reduzindo a absorção intestinal de colesterol e esteróis de origem vegetal, é tida como uma alternativa de valor na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares em doentes que não toleram as estatinas ou em associação com as mesmas caso estas não sejam suficientes para atingir os alvos terapêuticos (Makhmudova *et al.*, 2021). De facto, o estudo IMPROVE-IT de 2015 demonstrou, pela primeira vez, que a ezetimiba reduz significativamente os níveis de colesterol LDL e a incidência de eventos cardiovasculares (Cannon *et al.*, 2015). Além disso, a literatura mais recente tem advogado um bom perfil de segurança no idoso, demonstrando uma eficácia ainda superior nos indivíduos com mais de 75 anos (Makhmudova *et al.*, 2021), não tendo sido reportados efeitos adversos significativos em inúmeros estudos (Strilchuk *et al.*, 2020; Zhan *et al.*, 2018).

Assim, parece-nos que a classificação como “C” da ezetimiba pela lista EURO-FORTA não seja a mais correta, não nos tendo sido possível encontrar na literatura estudos que

atestem a perigosidade deste fármaco. Já os critérios de Beers não fazem qualquer menção a este fármaco, aparentemente de forma adequada.

Ainda dentro dos fármacos que atuam a nível do sistema cardiovascular, temos o mono e o dinitrato de isossorbida, a propafenona e a ivabradina.

Relativamente aos nitratos de longa duração de ação (mono e dinitrato de isossorbida), sabe-se que estes são potentes vasodilatadores e agentes anti-isquémicos, largamente usados no alívio de dor no peito e congestão pulmonar em doentes com síndrome coronário agudo (Thadani e Ripley, 2007). No entanto, e precisamente devido ao seu mecanismo de ação vasodilatador, provocam efeitos secundários de especial relevo no idoso, como hipotensão, tonturas e síncope, precursores de quedas e fraturas, tão danosas nesta faixa etária (Thadani e Ripley, 2007; Zuin *et al.*, 2017). Além disso, e de acordo com a contra-indicação da lista EURO-FORTA, o seu uso prolongado acarreta efeitos adversos complementares, como aumento do stress oxidativo, resultando em disfunção endotelial e microcoronária, o que, por sua vez, aumenta o risco de incidência de síndromes coronárias agudas, piorando o prognóstico. Adicionalmente, sabe-se que os nitratos de longa duração induzem mais disfunção endotelial, tolerância e stress oxidativo, comparativamente com a nitroglicerina (Giuseppe, Paul e Hans-Ulrich, 2015). Assim sendo, está justificada a classificação pela lista EURO-FORTA. No que toca aos critérios de Beers, os nitratos não são, de todo, mencionados. Ora, dado que o síndrome coronário agudo representa uma causa de morbilidade e mortalidade substancial (Sánchez-de-la-Torre *et al.*, 2020), é uma falha considerável a ausência deste grupo farmacológico desta ferramenta de deteção de PIMs.

Adicionalmente, sabe-se que as arritmias cardíacas são comuns nos idosos, resultado do envelhecimento e das doenças cardíacas adquiridas, representando uma fonte de morbilidade e mortalidade. Os fármacos antiarrítmicos, como é o caso da propafenona, são eficazes em idosos (Frishman e Aronow, 2012). No entanto o seu uso deve ser monitorizado com cuidado, dada a sua margem terapêutica estreita, com potencial risco de causar efeitos adversos cardíacos ou extracardíacos, de interagir com outros fármacos e devido a alterações farmacocinéticas relacionadas com a idade (Aires *et al.*, 2022; Deneer e Hemel, Van, 2011; Frishman e Aronow, 2012). Tendo em conta os seus efeitos adversos, é perceptível a sua classificação pela lista EURO-FORTA, não se compreendendo tão bem o porquê de não figurarem nos critérios de Beers, sendo que, a nosso ver, poderiam constar da tabela 4 deste instrumento.

Dentro da panóplia de armas terapêuticas contra a insuficiência cardíaca, surge a ivabradina, um inibidor seletivo da corrente *pacemaker* cardíaca, que regula a frequência

cardíaca, tendo como principal efeito, portanto, a redução da mesma. Dado que a vascularização do miocárdio se executa durante a diástole, a redução da frequência cardíaca permite uma superior vascularização miocárdica, sendo este efeito cardioprotetor. Adicionalmente, a ivabradina não afeta a contração do miocárdio, o relaxamento, nem a repolarização ventricular (Reed, Kerndt e Nicolas, 2023). Posto isto, a ivabradina está indicada por várias sociedades internacionais, incluindo a Sociedade Europeia de Cardiologia, para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica (se fração de ejeção ventricular efetiva inferior a 35% e se a frequência cardíaca basal do doente for superior a 70 batimentos por minuto e com ritmo sinusal). Além desta utilização terapêutica, a ivabradina está também indicada no tratamento da angina estável (McDonagh *et al.*, 2021). No entanto, apresenta alguns efeitos adversos, como bradicardia sintomática e assintomática, fibrilhação auricular, bloqueio auriculo-ventricular, hipotensão e fotofobia, sendo que o estudo SHIFT com mais de 6 mil doentes, comprovou que a incidência de bradicardia severa é rara e semelhante em doentes idosos e não idosos (Tavazzi *et al.*, 2013). Assim, não é clara a justificação da categoria C (“perfil de eficácia ou segurança questionáveis”) para a ivabradina, pela EURO-FORTA. Provavelmente, a classificação “B” - benefício provado, mas extensão do efeito limitada ou preocupações de segurança - fosse mais correta. Os critérios de Beers não indicam a ivabradina como PIM, a nosso ver, corretamente.

Adicionalmente, surgem também as heparinas de baixo peso molecular - dalteparina e nadroparina. Segundo a lista EURO-FORTA, estas são consideradas apropriadas no contexto de síndrome coronário agudo, mas não em contexto de fibrilhação auricular, em alternativa aos antagonistas da vitamina k. De facto, segundo a Sociedade Europeia de Cardiologia, as heparinas de baixo peso molecular têm lugar no síndrome coronário agudo no contexto de anticoagulação peri-intervenção como, por exemplo, o cateterismo cardíaco. Estas heparinas são eficazes na redução de eventos tromboembólicos recorrentes da instrumentação cardíaca e vascular destes procedimentos, tendo um efeito anticoagulante previsível na maior parte das populações e possuindo antídotos eficazes (Yang *et al.*, 2021). Portanto, esta classe farmacológica é muito útil no contexto agudo.

Já no contexto da fibrilhação auricular, a estratégia anticoagulante pressupõe uma toma crónica, de forma a evitar a formação de trombos intra-auriculares e, conseqüentemente, evitar eventos tromboembólicos. No entanto, todas as heparinas de baixo peso molecular são de administração parentérica, o que, no contexto de terapia crónica e no idoso, se torna de difícil execução, diminuindo a *compliance* (Solari e Varacallo, 2022). Além disso, apesar da incidência de hemorragias gastrointestinais ser semelhante (ou mesmo menor segundo alguns

estudos) relativamente aos demais anticoagulantes (Robert-Ebadi, Gal, Le e Righini, 2009), as heparinas de baixo peso molecular também podem causar trombocitopenia induzida pela heparina, osteoporose, fraturas espontâneas, hipoadosteronismo e reações de hipersensibilidade - efeitos secundários graves no contexto do idoso (Solari e Varacallo, 2022).

Posto isto, é justificável que a EURO-FORTA considere a prescrição de heparinas de baixo peso molecular potencialmente inapropriada na fibrilhação auricular, tendo como alternativas os restantes anticoagulantes orais.

No âmbito da diabetes, a lista EURO-FORTA opta por classificar como PIM (classe “D”) os inibidores do co-transportador sódio-glucose (SGLT2) (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina) no idoso, sendo que os critérios de Beers não o fazem. Esta classe farmacológica é relativamente recente e atua, sobretudo, pela inibição dos mecanismos de reabsorção da glucose no nefrônio, reduzindo os níveis séricos de glucose, sendo que, desde a sua aprovação, se sabe que aumenta a incidência de infeções genitourinárias bacterianas e fúngicas (Unnikrishnan *et al.*, 2018). Adicionalmente, outras preocupações relativas ao seu perfil de segurança foram levantadas quando, em 2015, a FDA reportou a suspeita de que a canagliflozina reduz a densidade mineral óssea, aumentando o risco de fraturas (Hsia, Grove e Cefalu, 2017). Posto isto, terá sido, muito provavelmente, por estas razões que a lista EURO-FORTA considerou estes fármacos como potencialmente inapropriados.

No entanto, mais recentemente, esta classe farmacológica tem sido considerada segura no idoso, tendo até ganho uma nova indicação terapêutica dado o seu comprovado benefício em doentes com insuficiência cardíaca (Bellary e Barnett, 2023; Lunati *et al.*, 2022), tendo, também, sido reportado o risco baixo de cetoacidose diabética e o risco muito baixo de gangrena de Fournier (Bardia, Wai e Fontes, 2019). Deste ponto de visto, talvez se justifique a sua ausência dos critérios de Beers (um ano mais recentes que a lista EURO-FORTA).

Há também um grupo de antidepressivos contraindicados pela lista EURO-FORTA (agomelatina, bupropiom, moclobemida, reboxetina, trazodona), que não consta nos critérios de Beers.

No que toca à trazodona, vários estudos têm apontado para o aumento da sua prescrição, dadas as suas várias indicações *off-label* (Khouzam, 2017; Macías Saint-Gerons *et al.*, 2018). Os efeitos adversos mais comuns deste medicamento são hipotensão ortostática, tonturas, sonolência e síncope (Fagiolini *et al.*, 2020; Macías Saint-Gerons *et al.*, 2018), todos potenciadores de quedas, às quais este fármaco está associado (Amari *et al.*, 2022). Todos estes efeitos secundários são aumentados na faixa etária dos idosos, não só pelas suas alterações fisiológicas, como pelas interações com outros fármacos, provenientes da

polifarmácia que reina na maioria destes indivíduos (Khouzam, 2017; Macías Saint-Gerons *et al.*, 2018). Apesar de tudo, este fármaco é considerado uma opção terapêutica válida (Fagiolini *et al.*, 2020), tendo, inclusivamente, menos efeitos cardiovasculares e anticolinérgicos de que os antidepressivos tricíclicos (Khouzam, 2017). Assim, e apesar de não haver contra-indicações cabais relativamente a este fármaco, existem alguns efeitos secundários relevantes, pelo que, talvez fosse aconselhável haver uma referência a este fármaco, nomeadamente na tabela 4 dos critérios de Beers.

Relativamente ao bupropion, sabe-se que este antidepressivo - com propriedades farmacológicas distintas, ao ser inibidor da recaptção da dopamina e da noradrenalina - apresenta um efeito modesto, quando comparado com outros (Pereira *et al.*, 2014; Zisook *et al.*, 2006). Desta forma, talvez seja precisamente por haver alternativas melhores, que a lista EURO-FORTA classifica este fármaco como “C”. É importante mencionar que este fármaco tem a capacidade de aumentar a resposta farmacológica e reduzir os efeitos sexuais secundários ao uso de inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) e de inibidores da recaptção de serotonina-noradrenalina (IRSNs), quando usado em concomitância com estes (Zisook *et al.*, 2006). Além disso, e ao contrário de muitos antidepressivos que causam hiponatremia, o bupropion é tido como o antidepressivo mais apropriado para idosos em risco de desenvolverem hiponatremia induzida por antidepressivos (Viramontes, Truong e Linnebur, 2016). Assim, e não havendo grandes referências a efeitos secundários de relevo, parece-nos que este fármaco pode ser uma alternativa válida para doentes que sofram de remissão incompleta dos sintomas depressivos e dos efeitos sexuais resultantes do tratamento com IRSNs e ISRSs ou para indivíduos que estejam em risco de desenvolver hiponatremia (Pereira *et al.*, 2014; Viramontes, Truong e Linnebur, 2016; Zisook *et al.*, 2006). Posto isto, talvez seja compreensível a sua ausência dos critérios de Beers.

O mesmo acontece no caso da moclobemida, inibidor reversível da monoamina oxidase A, que apresenta um perfil de efeitos secundários mais favorável que os restantes fármacos deste grupo - todos inibidores irreversíveis -, sendo atestada relativa segurança cardiovascular no idoso (Behlke, Lenze e Carney, 2020). Por outro lado, num estudo que comparava a eficácia de vários antidepressivos, a moclobemida foi indicada como um daqueles que não foi significativamente mais efetivo do que o placebo, assumindo-se, portanto, um efeito antidepressivo modesto (Bandelow *et al.*, 2015). Neste sentido, e não encontrando alertas de segurança gritantes, relativamente a este fármaco, talvez a classificação “C” para a lista EURO-FORTA se prenda, à semelhança do anterior, com essa falta de eficácia, sendo, por isso, desaconselhada face à existência de melhores opções terapêuticas. Torna-se, assim, justificável a sua ausência dos critérios de Beers.

No que diz respeito à reboxetina, a informação que figura na literatura é escassa, havendo vagas menções a ter uma eficácia inferior a outros antidepressivos (Cipriani *et al.*, 2018; Kishi *et al.*, 2023). No entanto, não foram encontradas evidências concretas relativamente a efeitos secundários de relevo. Relativamente à agomelatina, este antidepressivo melatoninérgico não consta nos critérios de Beers, uma vez que não se encontra comercializado nos Estados Unidos, país de origem desta ferramenta (Norman e Olver, 2019; Wannissorn, 2021).

Posto tudo isto, é ainda importante referir que os critérios de Beers só falam das classes dos IRSNs, ISRSs e dos antidepressivos tricíclicos, deixando de fora as classes a que pertencem os antidepressivos supracitados.

Há ainda um grupo de fármacos destinados ao tratamento de demência (ginkgo biloba, melatonina, memantina) e doença de Parkinson (amantadina, biperideno, bromocriptina, cabergolina, rasagilina, selegilina) considerados como PIMs pela lista EURO-FORTA, mas não mencionados nos critérios de Beers.

Relativamente à ginkgo biloba, e apesar de ser um dos mais usados e investigados extratos herbais para distúrbios cognitivos nos idosos, a sua eficácia no tratamento e prevenção da demência continua controversa (Singh *et al.*, 2019). Apesar de existirem diversos estudos que atestam a sua eficácia no tratamento de demência (Kandiah *et al.*, 2019; Savaskan *et al.*, 2018), várias questões têm sido levantadas relativamente ao potencial risco hemorrágico que pode causar, permanecendo esta dúvida por esclarecer (Hatfield, Saad e Housewright, 2022; Kandiah *et al.*, 2019).

Adicionalmente, preocupações sobre potenciais riscos à saúde da população foram levantados, após um estudo em roedores ter concluído que havia evidências claras de atividade carcinogénica deste produto. Consequentemente, a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Cancro classificou o extrato de ginkgo biloba como possível carcinogéneo humano (grupo 2B) (Mei *et al.*, 2017). Posto isto, parece estar justificada a sua consideração como potencialmente inapropriado pela lista EURO-FORTA.

Assim sendo, e tendo em conta que este é um produto popular entre os idosos (Singh *et al.*, 2019), com alguma controvérsia associada, talvez fosse prudente figurar nos critérios de Beers, por exemplo, na tabela 4.

Já sobre a melatonina, esta hormona natural é tida como benéfica no tratamento da insónia, ao balancear o ritmo circadiano, regular o sistema imunitário e também devido às suas propriedades antioxidantes (Sumsuzzman *et al.*, 2021). Tal como sabemos, um sono deficitário pode contribuir para uma deterioração cognitiva, tendo já sido sugerido que a privação de

sono pode promover demência (Xu *et al.*, 2015). Neste sentido, foram conduzidos vários estudos onde foi sugerida uma relação entre o declínio dos níveis de melatonina e os sintomas de demência (Jansen *et al.*, 2006).

No entanto, e apesar de haver alguns estudos a demonstrarem que a melatonina é eficaz no tratamento de certas demências (nomeadamente a doença de Alzheimer), os resultados não são consistentes (Jansen *et al.*, 2006; Sumsuzzman *et al.*, 2021; Xu *et al.*, 2015), podendo assim ser justificada a sua classificação pela lista EURO-FORTA.

Por outro lado, e ao contrário do que acontece na Europa - de onde é originária a lista supracitada -, nos Estados Unidos - berço dos critérios de Beers -, a melatonina é considerada um suplemento alimentar, caindo fora da jurisdição da entidade reguladora do medicamento americana (a FDA). Desta forma, ao não ser oficialmente aprovada por quem de direito para nenhuma indicação, torna-se razoável que não conste nos critérios de Beers (Savage *et al.*, 2022).

No que à memantina diz respeito, este fármaco é atualmente um dos poucos aprovados para o tratamento da doença de Alzheimer. O problema prende-se com o facto de este fármaco não ter demonstrado efeitos positivos claros em aplicações clínicas, ao contrário do que se passava nas fases pré-clínicas, bastante promissoras (Folch *et al.*, 2018; McShane *et al.*, 2019). Assim, e uma vez que o benefício clínico da memantina continua inconclusivo (Kishi *et al.*, 2017), percebe-se o porquê de ser classificado como PIM pela lista EURO-FORTA. Não obstante, como apresenta um perfil de segurança bastante razoável (Folch *et al.*, 2018), também se acaba por compreender que não figure nos critérios de Beers.

Passamos agora para os fármacos classificados como PIMs na doença de Parkinson (DPk) - segunda doença neurodegenerativa relacionada com a idade mais importante nas sociedades desenvolvidas, com uma prevalência de 19 em cada 1000 adultos acima dos 80 anos (Cacabelos, 2017; Perez-Lloret e Rascol, 2018), sendo, portanto, de relevar no idoso. Começamos com a amantadina, antidiscinésico atualmente utilizado na DPk como terapêutica adicional, para mitigar a discinesia provocada pela levodopa - precursor metabólico da dopamina, tido como o agente anti-parkinsoniano mais eficaz (Marmol *et al.*, 2021; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2021). Apesar de tida como eficaz, apresenta efeitos secundários não negligenciáveis no idoso, como disfunção cardiovascular, hipotensão ortostática, bem como sintomas neuropsiquiátricos - alucinações, confusão e delírio -, causa plausível da sua classificação de PIM pela lista EURO-FORTA (Perez-Lloret e Rascol, 2018). Assim sendo, e dados estes efeitos secundários, talvez fosse prudente a amantadina estar mencionada nos critérios de Beers.

Um dos mecanismos de ação da amantadina é ser agonista da dopamina. Ora para além dela existem outros fármacos com este mecanismo de ação, como a bromocriptina e cabergolina. Os agonistas da dopamina são tidos como opções de tratamento viáveis, tanto para tratar doentes de Parkinson em estados iniciais ou avançados, já que melhoram os sintomas motores e diminuem a incidência de complicações motoras da levodopa (Antonini *et al.*, 2009; Torti *et al.*, 2019). No entanto, várias preocupações relacionadas com a segurança destes medicamentos foram levantadas, dado o risco de desenvolver uma série de efeitos adversos graves, como fibrose valvular, pleuro-pulmonar e retroperitoneal, distúrbios de controlo de impulso, edema periférico, sonolência diurna, entre outros (Antonini *et al.*, 2009; Torti *et al.*, 2019), justificando, assim, a sua presença na lista EURO-FORTA. À semelhança do comentado para a amantadina, também, neste caso, seria aconselhável uma menção aos perigos destes fármacos nos critérios de Beers.

Tal e qual como os anteriores, também a classe dos inibidores da monoamina oxidase B (rasagilina e selegilina) são comumente usados como adjuvantes da levodopa, para aliviar as suas complicações motoras (Tan, Jenner e Chen, 2022). No entanto, e em concordância com os exemplos anteriores, estes fármacos apresentam alguns efeitos adversos de relevo, nomeadamente a selegilina, que interage com outros fármacos, como a levodopa, inibidores da MAO-A, ISRSs e fármacos simpaticomiméticos, mas também com a tiramina, que pode, entre outras coisas, induzir crises hipertensivas. Já a rasagilina, apesar de não interagir com a tiramina, nem com os fármacos simpaticomiméticos, apresenta os restantes efeitos adversos semelhantes à selegilina (Jost, 2022; Tan, Jenner e Chen, 2022).

Segue-se o biperideno, um antagonista dos recetores muscarínicos e um dos primeiros agentes a ser utilizado na DPK, apesar de o seu mecanismo de ação não estar totalmente esclarecido (Kostelnik, Cegan e Pohanka, 2017; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2021). Ora, sendo ele um agente anticolinérgico, que, como já vimos anteriormente, são fármacos que acarretam efeitos secundários consideráveis na saúde dos idosos, este medicamento é compreensivelmente classificado como inapropriado pela lista EURO-FORTA. Por outro lado, e tendo os critérios de Beers uma tabela exclusiva para os fármacos anticolinérgicos, bem como para a DPK, é de estranhar não haver menção a este fármaco, em nenhuma das duas, representando, por isso, uma falha desta ferramenta.

No contexto da demência, surgem dois fármacos considerados PIMs pela EURO-FORTA, mas não pelos critérios de Beers: a nimodipina e o piracetam. Estes dois fármacos fazem parte da classe dos nootrópicos, medicamentos que não atuam diretamente no processo de neurotransmissão, mas sim na melhoria do suprimento cerebral de glicose e

oxigênio, potenciando efeitos anti-hipoxêmicos e protegendo o tecido cerebral da neurotoxicidade. Em primeiro lugar, a nimodipina é um bloqueador dos canais de cálcio com uma ação particular nos vasos sanguíneos cerebrais. De facto, aparentemente, a nimodipina dilata os vasos sanguíneos cerebrais a uma concentração inferior à necessária para uma dilatação vascular periférica (Scriabine e Kerckhoff, Van Den, 1988). Em vários estudos pré-clínicos, advogou-se que os bloqueadores dos canais de cálcio, e mais eficazmente a nimodipina, poderia ter um efeito neuroprotetor ao induzir o relaxamento da vasculatura cerebral, reduzindo a sua hipoperfusão e atenuando o dano neuronal causado pela deposição de beta-amilóide (Hanyu *et al.*, 2007; Nimmrich e Eckert, 2013; Pantoni *et al.*, 2000). No entanto, tais efeitos ainda não foram comprovados em estudos de elevada significância clínica (Wojczel, 2020) e, tal como outros bloqueadores de canais de cálcio, tem como efeitos secundários hipotensão, edemas dos membros inferiores, *flushing* e *rash* (Das e Zito, 2023), que não são negligenciáveis no contexto do idoso.

Em segundo lugar, o piracetam é um derivado do neurotransmissor GABA e foi um dos primeiros fármacos usados no contexto da demência. Inicialmente, em vários estudos pré-clínicos no início do milénio, acreditava-se que o piracetam tinha múltiplos efeitos neuronais, como a restauração da fluidez da membrana celular, modulação da neurotransmissão (colinérgica e glutamatérgica), bem como a capacidade de promover a neuroplasticidade. Ao nível da microcirculação, teria capacidade de inibir o vasoespasmó (Winblad, 2005). No entanto, aos olhos da evidência e método científico atual, tais estudos não seguiram metodologia considerada atualmente como *standard* (Flicker e Grimley Evans, 2004). Adicionalmente, em 2015, a FDA publicou um alerta afirmando que os suplementos dietéticos contendo piracetam podiam “ser ineficazes, inseguros e impedir uma pessoa de procurar um diagnóstico e tratamento adequados” (Cohen, Zakharevich e Gerona, 2020). Portanto, tal como a nimodipina, a falta de evidência científica válida, justifica a opção da lista EURO-FORTA de os classificar como potencialmente inapropriados. Já os critérios de Beers não incluem estes dois fármacos como PIMs acaba por ser uma falha.

Existem, ainda, alguns casos de fármacos recomendados pela lista EURO-FORTA, mas classificados como potencialmente inapropriados de acordo com os critérios de Beers. Apesar de poder parecer contraditório, a sua existência não é de todo de estranhar, uma vez que a lista EURO-FORTA faz referência ao benefício da toma de certos fármacos, na presença de determinada patologia, ao contrário do que é preconizado pelos critérios de Beers, que unicamente se focam em fármacos potencialmente inapropriados.

Quase metade dos fármacos nesta situação atua no sistema cardiovascular, destacando-se os agentes no eixo renina-angiotensina-aldosterona e os diuréticos, que são considerados como apropriados de acordo com a lista EURO-FORTA, para patologias como hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, síndrome coronário agudo e enfarte agudo do miocárdio. De facto, e de acordo com a literatura, há anos que estes fármacos são usados como primeira linha no tratamento de doenças cardiovasculares nos idosos, dada a sua efetividade e perfil de segurança (Chen *et al.*, 2021; Kulkarni *et al.*, 2020; Ravid e Ravid, 1996).

No entanto, os critérios de Beers apresentam algumas reservas face a este assunto. Assim, relativamente, à classe dos diuréticos (amilorida, clortalidona, eplerenona, furosemida, hidroclorotiazida, indapamida, metolazona, torasemida), os critérios de Beers colocam-nos na tabela 4 como medicamentos a serem utilizados com cuidado no idoso, dado que a sua utilização pode potenciar ou exacerbar o desenvolvimento de hiponatremia e da síndrome de secreção inapropriada da hormona antidiurética. Além disso, os diuréticos poupadores de potássio (amilorida, eplerenona) figuram na tabela 5 por potenciais interações com inibidores do sistema renina-angiotensina - aumentando o risco de hipercaliémia - e os diuréticos da ança (furosemida, torasemida) por interagirem com fármacos como o lítio (aumentando a toxicidade deste) e com os bloqueadores α -I periféricos (aumentando o risco de incontinência urinária em idosas).

Semelhante situação ocorre para os agentes que atuam no eixo renina-angiotensina-aldosterona (azilsartan, candesartan, captopril, enalapril, fosinopril, irbesartan, lisinoril, losartan, olmesartan, perindopril, ramipril, telmisartan, valsartan), dado o seu potencial de interações com outros inibidores do sistema renina-angiotensina e com fármacos como o antibiótico trimetoprim-sulfametoxazol (aumentando o risco de hipercaliémia); no caso particular dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina II há, também, risco de interação com o lítio (aumentando a toxicidade deste).

Todos estes perigos, acima enunciados, são sobejamente conhecidos e referidos na literatura (Filippatos *et al.*, 2017; Kulkarni *et al.*, 2020).

Sabe-se que as doenças cardiovasculares são uma das maiores causas de mortalidade e morbidade na idade idosa e, portanto, o seu tratamento é indiscutível (Sierra, 2017). No entanto, e apesar de o tratamento deste tipo de doenças ser inequivocamente benéfico, há que ter conta uma série de condicionantes - não só da população em estudo, como dos fármacos em causa -, de forma a garantir uma boa tolerabilidade e ótimos perfis de segurança para os idosos (Kulkarni *et al.*, 2020; Sierra, 2017). Tal como tivemos oportunidade de observar, os fármacos em causa - recomendados pela EURO-FORTA - constam das tabelas 4 e 5 dos critérios de Beers, que servem para indicar medicamentos cujo uso no idoso deve ser

cuidadoso e cujo potencial para interações medicamentosas é elevado, respetivamente – e não contraindicações formais. Ora, aspetos deste calibre não constam na lista EURO-FORTA, que sendo desenvolvida numa estrutura que depende de 26 diagnósticos e que enuncia os PIMs com base em cada um deles, não lista fármacos que, apenas pelo seu perfil farmacocinético e farmacodinâmico, tenham o potencial de serem prejudiciais ao idoso. Parece, portanto, ser esta a principal razão desta aparente incoerência entre ambas as listas, que é fruto, nada mais, nada menos, que da diferente organização das ferramentas - uma das suas maiores diferenças. Posto isto, não podemos deixar de concluir que, para o caso acima exposto, seria uma mais-valia para a lista EURO-FORTA incluir as informações em falta, - nitidamente reconhecidas e com elevada pertinência terapêutica.

É exemplo semelhante o do anticoagulante varfarina, classificado como apropriado pela lista EURO-FORTA, no contexto de fibrilhação auricular, mas figurante na tabela 5 dos critérios de Beers, dadas as suas interações com alguns fármacos (amiodarona, anti-inflamatórios não esteróides e vários antibióticos), que potenciam o risco de hemorragia. Apesar de o seu uso e eficácia na fibrilhação auricular estarem, de facto, bem estabelecidos, também são igualmente conhecidos a sua estreita janela terapêutica e os seus efeitos adversos graves, quer por uso concomitante com outros fármacos, alimentos ou fatores genéticos (Bereznicki *et al.*, 2006; Hindricks *et al.*, 2021). Desta forma, a lista EURO-FORTA peca por classificar a varfarina como “B” (benefício provado, mas extensão do efeito limitada ou preocupações de segurança), ao invés de “C” (perfil de eficácia ou segurança questionáveis, explorar alternativas), dada a perigosidade potencialmente fatal que lhe está inerente.

Ainda dentro da classe dos anticoagulantes orais, surge o caso do rivaroxabano - classificado como “B” pela lista EURO-FORTA, mas presente na tabela 4 dos critérios de Beers, com indicação de uso com precaução em idosos com mais de 75 anos, por risco de hemorragia gastrointestinal superior ao da varfarina – e do edoxabano e do apixabano, que à semelhança do anterior, também figuram na tabela 6, devido a falta de evidência e segurança em doentes cuja *clearance* da creatinina seja inferior a 30ml/min e a 25 ml/min, respetivamente, estando tais pressupostos em consonância com os reiterados pelas *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia (Hindricks *et al.*, 2021).

Sobre esta questão dos anticoagulantes, a maioria dos estudos concorda que os novos anticoagulantes orais (NOACS) (onde se incluem os fármacos anteriores) são tão eficazes quanto a varfarina, no tratamento da fibrilhação auricular, mas com a grande vantagem de não terem uma margem terapêutica tão estreita, não necessitarem de monitorização da coagulação regularmente e não interagirem em tão larga escala com comida ou outros medicamentos -

em suma, por terem um perfil de segurança mais favorável (Chen e Patel, 2018; Pan *et al.*, 2017; Rutherford *et al.*, 2020; Silverio *et al.*, 2019). Posto isto, torna-se cada vez mais aparente que a classificação “B”, da lista EURO-FORTA, para o fármaco varfarina, parece, efetivamente, desajustada, já que essa mesma classificação é igualmente atribuída a fármacos com maiores evidências de segurança, que apesar de apresentarem um risco aumentado de hemorragia gástrica - no caso do rivaroxabano -, estão associados a um risco inferior de AVC e embolismo sistémico, hemorragia intracraniana, AVC hemorrágico e hemorragia fatal, já para não falar que não necessitam das constantes monitorizações e ajustes de doses, o que, à partida, aumenta a adesão do doente a estes fármacos, contribuindo para uma terapêutica mais efetiva e segura (Chen e Patel, 2018; Pan *et al.*, 2017; Silverio *et al.*, 2019). Um outro ponto a favor desta conjetura prende-se com o facto de um outro NOAC - o dabigatrano - classificado de igual forma que o rivaroxabano pelos critérios de Beers (constando, portanto, nas tabelas 4 e 6), ser classificado com “C” na lista EURO-FORTA. Ora, apesar de estar documentada uma maior interação entre a idade e ocorrência de hemorragia *major* com o uso de dabigatrano no idoso (Chen e Patel, 2018; Hindricks *et al.*, 2021), há vários artigos que atribuem ao dabigatrano e ao rivaroxabano riscos semelhantes, chegando, inclusivamente, a associar maior risco hemorrágico ao rivaroxabano (Pan *et al.*, 2017; Rutherford *et al.*, 2020). Assim sendo, e dada esta dubiedade, não nos parece congruente esta distinção, feita pela lista EURO-FORTA, entre estes 2 NOACS e, muito menos, entre o dabigatrano - positivamente mais seguro e mais conveniente, por todas as razões supracitadas - e a varfarina.

Noutro âmbito, os inibidores da bomba de protões (IBPs) também são motivo de alguma divergência entre instrumentos. Estes fármacos (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol e rabeprazol), cuja prescrição aumenta com o avançar da idade (Masclee, Sturkenboom e Kuipers, 2014), têm eficácia reconhecida no tratamento de doenças gastrointestinais, como esofagite e prevenção da úlcera péptica relacionada com anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) (Kanno e Moayyedi, 2019; Masclee, Sturkenboom e Kuipers, 2014). Tal não é descabido, pois, como sabemos, os idosos têm uma concentração inferior de prostaglandinas no estômago e no intestino, tornando-os mais vulneráveis a estímulos tóxicos (como por exemplo os AINEs - muito utilizados por esta faixa etária) e, portanto, terapia com IBPs pode, efetivamente, protegê-los contra hemorragias provenientes de úlceras causadas por estes agentes (Kanno e Moayyedi, 2019; Masclee, Sturkenboom e Kuipers, 2014). É isto mesmo que é defendido pela lista EURO-FORTA, que recomenda o uso de IBPs em caso de doença gastrointestinal ou terapêutica concomitante com AINEs.

Apesar de vários estudos demonstrarem que o uso de IBPs, por curtos períodos de tempo, apresenta efeitos adversos semelhantes aos do placebo, o mesmo não se verifica quando esse uso passa a ser prolongado (Kanno e Moayyedi, 2019; Masclee, Sturkenboom e Kuipers, 2014). Desta forma, e em concordância com a literatura, os critérios de Beers atestam que a utilização destes fármacos no idoso está relacionada com um aumento do risco de infeções por *Clostridium difficile* e diminuição da massa óssea, contribuindo para o risco de fraturas - tão perigosas na população idosa -, devendo evitar-se o seu uso prolongado (superior a 8 semanas), excetuando doentes de alto risco.

Está ainda em falta um dado importante, que é o facto de a lista EURO-FORTA apenas recomendar estes fármacos em caso de absoluta necessidade. Assim sendo, e apesar de a lista EURO-FORTA não classificar taxativamente os IBPs como PIMs, de ambas as ferramentas, discorre a mesma decisão - a evicção da utilização crónica de IBPs em idosos. Tal é amplamente suportado pela literatura, que reconhece que apesar de relativamente seguros, os IBPs devem ser tomados na menor dose, pelo menor tempo possível (Kanno e Moayyedi, 2019; Masclee, Sturkenboom e Kuipers, 2014).

Caso semelhante ocorre com o ácido acetilsalicílico (AAS). Este clássico da farmacoterapia consta nas tabelas 2 e 3 dos critérios de Beers, juntamente com outros AINs, dado o seu conhecido risco de hemorragia gastrointestinal e de úlcera péptica, em especial em doentes acima dos 75 anos, largamente corroborados pela literatura (Mahady *et al.*, 2021). Além disso, figura também na tabela 4, onde é recomendado o seu uso cuidadoso na prevenção primária de eventos cardiovasculares, dado o seu elevado risco hemorrágico e o seu benefício dúbio. Não obstante, nessa mesma tabela, os critérios de Beers afirmam que o AAS está indicado no contexto de prevenção secundária da doença cardiovascular, estando ambas as recomendações em concordância com vários estudos presentes na literatura (Raber *et al.*, 2019; Soodi, Vanwormer e Rezkalla, 2020).

Já a lista EURO-FORTA advoga a sua utilização no contexto de síndrome coronário agudo, prevenção secundária do enfarte agudo do miocárdio e AVC - em concordância, portanto, com os critérios de Beers, apesar de não estar 100% explícito que se refiram unicamente à prevenção secundária (no caso do síndrome coronário agudo e do AVC), subentendendo-se apenas. Por outro lado, contraindica fortemente a utilização do AAS em caso de fibrilhação auricular. De facto, os fármacos antiagregantes, como o ácido acetilsalicílico, não têm indicação clínica na prevenção da ocorrência de AVCs na fibrilhação auricular, devendo ser utilizados para este efeito os novos anticoagulantes orais ou a varfarina (Deshpande e Wann, 2016). Assim, e apesar de, inicialmente, parecer que ambas as

ferramentas defendiam ideais contraditórios, a verdade é que há coerência nas recomendações sobre em que contexto será mais apropriada a utilização de AAS no idoso - prevenção secundária de eventos cardiovasculares. Fica apenas em falta o facto de os critérios de Beers não fazerem referência à inadequabilidade da utilização deste fármaco no contexto da prevenção da ocorrência de AVCs na fibrilhação auricular, o que poderá ser um ponto a melhorar, tendo em conta que há, ainda, uma má utilização destes fármacos neste contexto clínico.

Ainda no contexto da fibrilhação auricular, temos o exemplo da digoxina, conhecido glicosídeo cardíaco, que é classificado como apropriado para o seu tratamento pela lista EURO-FORTA. Por outro lado, e segundo os critérios de Beers, este mesmo medicamento deve ser evitado como terapêutica de primeira linha, não só para a fibrilhação auricular, mas também para insuficiência cardíaca, por haver alternativas mais eficazes e seguras e por não haver muito consenso relativamente aos seus riscos *versus* benefícios, respetivamente. No que à literatura concerne, esta confirma os efeitos cardiotóxicos e a baixa margem terapêutica deste fármaco e apesar do seu uso há já vários anos, recomenda usar outras alternativas disponíveis no mercado (Patocka *et al.*, 2020; Scalese e Salvatore, 2017). Assim sendo, esta classificação de “B” pela lista EURO-FORTA não parece muito adequada.

Um outro grupo de fármacos que se encontra nesta situação é o grupo das insulinas. Como sabemos, a diabetes *mellitus* é uma doença crónica comum nos idosos, sendo responsável por comorbilidades em múltiplos órgãos e sistemas. Assim, o tratamento desta patologia é impreterível. Apesar disso, requer uma monitorização apertada, já que os medicamentos que induzem hipoglicémia devem, idealmente, ser evitados, especialmente em idosos, dado o risco de quedas e, em formas mais graves, culminar em coma, mas também por representar um fator de risco cardiovascular considerável (Monami e Aleffi, 2015; Scheen, Paquot e Bauduceau, 2014).

Ora, relativamente a este assunto, os critérios de Beers desaconselham o uso de insulina num regime de *sliding scale* - regime que apenas contenha insulina de ação rápida, cuja dose é calculada a partir da glicémia do momento e sem uso concomitante de insulina de ação longa -, dado o risco aumentado de indução de hipoglicémia, sem controlo de hiperglicemia. De facto, refere que a mencionada recomendação não se aplica quando estão presentes insulinas de longa duração de ação. Ora, consultando a literatura, podemos comprovar que as insulinas de ação longa são menos propensas a causar hipoglicémias e, portanto, o seu uso traduz-se numa boa opção para evitar esse desfecho (Janka, 2008), estando, assim, em conformidade com a orientação dos critérios de Beers.

Já a lista EURO-FORTA, considera a insulina e os seus análogos apropriados no tratamento da diabetes *mellitus*, mas apenas se usados quando estritamente necessário. Pressupõe-se, assim, que reconhece os perigos e limitações destes fármacos.

Ora, normalmente, o tratamento com insulina é iniciado quando os antidiabéticos orais (ADOs) já não são efetivos em garantir um controlo glicémico aceitável. A literatura disponível atesta que a adição de insulina a ADOs é genericamente segura e eficaz, com um baixo risco de hipoglicémia, indo, assim, ao encontro da recomendação de adequação deste fármaco, que está espelhada na lista EURO-FORTA (Mannucci *et al.*, 2011). Posto isto, podemos concluir que, apesar de por vias diferentes, ambas as listas chegam a conclusões semelhantes face à insulina: o seu uso é benéfico, com as devidas cautelas. Assim sendo, e à semelhança dos dois exemplos anteriores, também neste caso, ambas as ferramentas acabam por tecer linhas orientadoras compatíveis.

Há ainda o caso dos anticonvulsivantes levetiracetam e topiramato, contraindicados pelos critérios de Beers em contexto de historial de quedas e fraturas e quando em combinação com outros agentes que atuem no sistema nervoso central (SNC) (por exemplo, antipsicóticos, antidepressivos, benzodiazepinas ou opióides), devido à diminuição da função psicomotora e da potenciação de novas quedas. São assim considerados fármacos a evitar, exceto se para o tratamento de convulsões ou distúrbios humorais. Ora, é precisamente no contexto de epilepsia, que a lista EURO-FORTA recomenda a utilização destes dois fármacos. Estamos, assim, perante mais um exemplo da conformidade entre ambos os instrumentos de deteção de PIMs.

Por razão semelhante estão nesta situação os opióides fentanilo, buprenorfina e hidromorfona, recomendados pela lista EURO-FORTA em contexto de dor crónica, mas desaconselhadas pelos critérios de Beers, se houver histórico de quedas ou fraturas ou toma concomitante de outros agentes no SNC.

Apesar disto, há que ressaltar que relativamente aos opióides, a lista EURO-FORTA não tece praticamente nenhum alerta face aos efeitos adversos que lhes estão associados - como são as referidas quedas, mas também a obstipação, por exemplo -, fruto, mais uma vez, da sua organização por patologias, que não dá hipótese de alertar para questões mais transversais, independentes de doenças associadas, sendo esta uma das grandes desvantagens desta lista (Curtin, Gallagher e Mahony, 2019).

Em jeito de resumo, apresentamos, de seguida, uma tabela que compila as várias diferenças observadas entre ambas as ferramentas, bem como as nossas principais conclusões acerca desse assunto (Tabela 18).

Relativamente aos diagnósticos ativos mencionados, podemos concluir que ambas as ferramentas são bastante equiparadas relativamente ao número de diagnósticos identificados (53 doenças mencionadas na lista EURO-FORTA versus 57 nos critérios de Beers). Apesar disso, existem alguns diagnósticos unicamente referenciados num dos instrumentos.

Tabela 18 – Análise sumária referente à discussão das diferenças entre os critérios de Beers e a lista EURO-FORTA.

Classe / Fármaco	CrITÉRIOS de Beers	Lista EURO-FORTA	Conclusão
Fármacos potencialmente inapropriados segundo os critérios de Beers, mas não segundo a lista EURO-FORTA			
Antipsicóticos de 1ª geração	Todos os antipsicóticos são PIMs no idoso.	Apenas refere o haloperidol como PIM.	Ausência significativa
Antipsicóticos de 2ª geração	Todos os antipsicóticos são PIMs no idoso.	Apenas refere a risperidona, clozapina e pimavanserina.	Ausência significativa
Metoclopramida	PIM no idoso.	Ausente	Ausência significativa
Antidepressivos tricíclicos	PIM no idoso.	Ausente	Ausência significativa
Antagonistas dos recetores H2	PIM no idoso.	Ausente	Ausência significativa
Butilescopolamina	PIM no idoso.	Ausente	Ausência significativa
Anti-histamínicos de 1ª geração	PIM no idoso.	Ausente	Ausência significativa
Ciclobenzaprina	PIM no idoso.	Ausente	Ausência significativa
Anticolinérgicos puros	PIM no idoso.	Apenas refere o biperideno no contexto de doença de Parkinson.	Ausência significativa
Colchicina	PIM no idoso.	Ausente	Ausência significativa
Nitrofurantoína	PIM no idoso.	Ausente	Ausência significativa
Megesterol	PIM no idoso.	Ausente	Ausência justificada
Fármacos potencialmente inapropriados segundo a lista EURO-FORTA, mas não segundo os critérios de Beers			
Corticóides inalatórios	Ausente	PIM no idoso com DPOC.	Ausência significativa
Mucolíticos	Ausente	PIM no idoso com DPOC.	Ausência significativa
Estatinas	Ausente	PIM no idoso com demência.	Ausência justificada, mas merece menção na tabela 4 – uso com precaução
Fibratos	Ausente	PIM no idoso com EAM.	Ausência significativa
Ezetimiba	Ausente	PIM no idoso com EAM.	Ausência justificada
Nitratos de longa duração de ação	Ausente	PIM no idoso com síndrome coronário agudo e EAM.	Ausência significativa
Propafenona	Ausente	PIM no idoso com EAM e fibrilhação auricular.	Ausência significativa

Classe / Fármaco	Critérios de Beers	Lista EURO-FORTA	Conclusão
Ivabradina	Ausente	PIM no idoso com insuficiência cardíaca e síndrome coronário agudo.	Ausência justificada
Heparinas de baixo peso molecular	Ausente	PIM no idoso com fibrilhação auricular.	Ausência significativa
Inibidores da SGLT2	Ausente	PIM no idoso com diabetes.	Ausência justificada
Trazodona	Ausente	PIM no idoso com depressão e demência.	Ausência significativa
Bupropion	Ausente	PIM no idoso com depressão e demência.	Ausência justificada
Moclobemida	Ausente	PIM no idoso com depressão.	Ausência justificada
Reboxetina	Ausente	PIM no idoso com depressão.	Ausência justificada
Agometalina	Ausente	PIM no idoso com depressão.	Ausência justificada
Gingko biloba	Ausente	PIM no idoso com demência.	Ausência significativa
Melatonina	Ausente	PIM no idoso com demência e distúrbios do sono.	Ausência justificada
Memantina	Ausente	PIM no idoso com demência.	Ausência justificada
Amantadina	Ausente	PIM no idoso com doença de Parkinson.	Ausência significativa
Bromocriptina e Cabergolina	Ausente	PIM no idoso com doença de Parkinson.	Ausência significativa
Inibidores da MAO-B	Ausente	PIM no idoso com doença de Parkinson.	Ausência significativa
Biperideno	Ausente	PIM no idoso com doença de Parkinson.	Ausência significativa
Nootrópicos	Ausente	PIM no idoso com demência.	Ausência significativa
Fármacos potencialmente inapropriados segundo os critérios de Beers, mas recomendados segundo a lista EURO-FORTA			
Diuréticos	PIM no idoso - tabela 4 – utilização com precaução. Os diuréticos poupadores de potássio e da ansa na tabela 5 – risco de interação.	Recomendados pela lista EURO-FORTA.	Recomendação justificável, mas EURO-FORTA deveria incluir informações em falta
Agentes no eixo renina-angiotensina-aldosterona	PIM no idoso - tabelas 4 e 5.	Recomendados pela lista EURO-FORTA.	Recomendação justificável, mas EURO-FORTA deveria elencar precauções
Varfarina	PIM no idoso - tabela 5.	Recomendados no idoso com fibrilhação auricular.	Recomendação justificável, mas EURO-FORTA deveria elencar precauções e evidenciar a superior segurança dos NOACs face à varfarina
Rivaroxabano	PIM no idoso - tabela 4 e na tabela 6 – ajuste dose à função renal.		
Edoxabano	PIM no idoso - tabela 6.		
Apixabano			
Dabigatran	PIM no idoso - tabela 4 e na tabela 6.	PIM no idoso com fibrilhação auricular.	

Classe / Fármaco	Crítérios de Beers	Lista EURO-FORTA	Conclusão
IBPs	PIM no idoso - tabela 2 – fármacos potencialmente inapropriados em idosos.	Recomendado em caso de “absoluta necessidade”.	Recomendação justificável, mas EURO-FORTA deveria realçar riscos
Ácido acetilsalicílico	PIM no idoso – tabelas 2, 3 e 4 – no contexto de prevenção primária do AVC e EAM; indicada na prevenção secundária.	Recomendado no síndrome coronário agudo, EAM e AVC; PIM no idoso com fibrilhação auricular.	Recomendação e classificação como PIM justificáveis, mas Beers deveria mencionar inadequabilidade na fibrilhação auricular
Digoxina	PIM no idoso – tabela 2.	Recomendado no idoso com fibrilhação auricular.	Recomendação inapropriada
Insulina	PIM no idoso em esquema “ <i>sliding scale</i> ”.	Recomendado no idoso diabético quando “estritamente necessário”.	Recomendação e classificação como PIM justificáveis
Levetiracetam	PIM no idoso – tabela 3 – medicamentos inapropriados na presença de determinada doença -, exceto se convulsões.	Recomendado no idoso com epilepsia.	Recomendação e classificação como PIM justificáveis
Topiramato			
Opióides	PIM no idoso – tabela 3 -, exceto se dor aguda severa.	Recomendado no idoso com dor crónica.	Recomendação justificável, mas EURO-FORTA deveria incluir informações em falta

Detalhando, no caso dos critérios de Beers, são referidas 27 doenças que não o são na lista EURO-FORTA. Destas, destaco a menção a doenças como diabetes *mellitus* insulino-dependente (tal acontece, pois na lista EURO-FORTA são explicitamente referidos diabetes *mellitus* tipo II), sintomas como convulsões/ataques (sendo que, na lista EURO-FORTA é sempre feita alusão a epilepsia) e sintomas do trato urológico (bexiga, próstata, vagina), como disúria/micção dolorosa (nesta caso, a lista EURO-FORTA fala especificamente de incontinência, enquanto os critérios de Beers falam de sintomas mais genéricos, como, por exemplo, “secura vaginal”). Além destes, destaco, ainda, a referência a desmaios/síncope e a várias fraturas, ausentes da lista EURO-FORTA. Como podemos ver as “patologias” em falta desta lista, são, na sua maioria, sintomas. Assim, é justificável a sua ausência da lista EURO-FORTA, já que esta fala em patologias concretas e não propriamente na sua sintomatologia. Ainda a este respeito, saliento que pelo menos uma das designações presentes nos critérios de Beers se encontra desatualizada. Trata-se do diagnóstico “diabetes *mellitus* insulino-dependente”. De facto, atualmente é mais correto designar por diabetes *mellitus* tipo I e II, tal como já é feito pela lista EURO-FORTA (Thomas e Philipson, 2015).

Por outro lado, existem 22 doenças mencionadas na lista EURO-FORTA que não estão contempladas nos critérios de Beers. Estas prendem-se na sua maioria com doenças neoplásicas - sendo que tal é justificado pelo elevado aconselhamento a nível oncológico que a lista EURO-FORTA apresenta, ao contrário dos critérios de Beers -, anemias, AVC, epilepsia (sendo que os critérios de Beers, optam por falar na sua sintomatologia - convulsões/ataques) e osteoporose.

Neste contexto, importa voltar a realçar que os critérios de Beers têm uma estrutura centrada muito mais no fármaco e não na doença, como se evidencia nas tabelas 1, 2, 4, 5 e 6. Portanto, é justificável a ausência da referência a certas patologias, em detrimento de outros aspetos farmacológicos úteis mencionados nestas tabelas. A título de exemplo, apenas a lista EURO-FORTA refere categoricamente o diagnóstico “osteoporose”, no entanto, são os critérios de Beers que referenciam o risco da utilização de IBPs no idoso, dado que potenciam a perda óssea e a ocorrência de fraturas. Isto posto, é nossa opinião que, no contexto do idoso, determinadas medicações são potencialmente inapropriadas independentemente da existência de um determinado diagnóstico.

Sobre a questão dos diagnósticos ativos, importa notar que, aquando da identificação dos diagnósticos ativos que estavam presentes em ambas as ferramentas, houve uma certa dificuldade e uma certa subjetividade na sua classificação. Isto justifica-se pelo facto de a USF classificar os seus diagnósticos/sintomas de acordo com a classificação ICD10, sendo que ambos os instrumentos utilizam uma classificação própria. Na maioria das vezes, primou-se por considerar o que se encontrava textualmente descrito nos instrumentos. No entanto, quando tal não se verificava, tentava arranjar-se um diagnóstico que se assemelhasse ao pretendido.

Deste modo, acreditamos haver algum viés nesta identificação de diagnósticos ativos presentes em cada uma das ferramentas analisadas e sugerimos, numa próxima análise, a adoção de um mecanismo de uniformização da designação de sintomas/doenças, de forma a facilitar esta tarefa. Este mecanismo também seria essencial para a operacionalização destes instrumentos num sistema informático de apoio à decisão clínica.

Abordagem Prática

Como inicialmente abordado, os critérios de Beers foram os primeiros critérios explícitos a serem publicados nos Estados Unidos, para averiguarem o uso de PIMs em idosos. Por essa razão, não é de estranhar que sejam amplamente usados em múltiplos estudos internacionalmente. No entanto, e no que toca ao tipo de estudo que aqui apresentamos -

comparação exclusiva direta entre os critérios de Beers e a lista EURO-FORTA -, acreditamos ser pioneiros, pois, até à data de redação deste trabalho, não nos foi possível encontrar nenhum outro trabalho desta índole.

O tamanho da amostra em estudo merece, também, destaque, com os seus 2775 participantes, valor superior ao utilizado na maioria dos estudos comparáveis. A título de exemplo, o estudo de Tang *et al.* - que comparava os critérios de Beers com os critérios STOPP - utilizou uma amostra de 852 doentes provenientes de 5 hospitais chineses de nível assistencial terciário (Tang *et al.*, 2023). Já a nível nacional, um estudo descritivo de Monteiro *et al.* - que comparava os critérios de Beers, STOPP/START e EU(7)-PIM - utilizou uma amostra de apenas 90 idosos de um centro de dia (Monteiro *et al.*, 2020). Por outro lado, um estudo retrospectivo de Zhang *et al.* - que comparava os critérios de Beers com os critérios específicos de Hong Kong - utilizou uma amostra de 489 301 doentes provenientes dos cuidados de saúde primários, sendo este um dos maiores estudos realizados neste âmbito, com que nos cruzamos (Zhang *et al.*, 2021).

Ainda no que toca à amostra, o presente estudo foi conduzido numa população idosa de uma USF da região centro de Portugal, esperando-se, portanto, observar características semelhantes às do restante país. De acordo com o Instituto Nacional de Estatística (INE), em 2021 a população portuguesa com mais de 65 anos tinha 42,78% de indivíduos do sexo masculino e 57,22% do sexo feminino (Instituto Nacional de Estatística, 2022), valores estes que estão perfeitamente espelhados na nossa amostra populacional (que conta com 44% de homens e 56% de mulheres). Ainda de acordo com o INE, a esperança de vida à nascença dos portugueses foi estimada em 77,67 anos para os homens e 83,37 anos para as mulheres (Instituto Nacional de Estatística, 2023). Tal pode justificar a menor percentagem de idosos que é encontrada nos grupos etários mais avançados do nosso estudo (80 a 84 anos, 85 a 89 anos e ≥ 90 anos).

Por outro lado, os nossos participantes possuem uma média de idades de 78,34 anos (mínimo=66, máximo=105), semelhante à apresentada nos estudos supramencionados (Tang *et al.*, 2023; Zhang *et al.*, 2021).

Está bem presente na literatura que, com o aumentar da idade, aumentam as doenças crónicas e as comorbilidades - prova disso é a correlação linear forte entre a variável “Número de Diagnósticos” e a variável “Idade”, observada neste estudo -, o que resulta num maior número de medicamentos prescritos nos idosos (Awad e Hanna, 2019; Midão *et al.*, 2018). Apesar disso, obtivemos uma baixa correlação entre a variável “Idade” e a variável “Número Total de Medicamentos”. Ora, não é difícil de perceber que um mesmo fármaco pode ser

usado em mais do que uma condição clínica. Vejamos, por exemplo o caso das BZDs, que tanto podem ser usadas para tratar crises ansiosas, como distúrbios do sono - patologias distintas. Por outro lado, há doenças que podem ser tratadas, em primeira instância, através de medidas não farmacológicas (como alteração de estilos de vida ou psicoterapia), o que vai resultar na existência de patologias sem medicação associada. Assim, acaba por ser inteligível que possa haver um maior número de comorbilidades - e, poranto, uma correlação mais forte com a idade – do que de medicamentos - que, conseqüentemente, apresentam uma correlação mais fraca com a mesma variável - justificando, assim, o resultado obtido.

Não obstante, a polimedicação é uma realidade muito comum na população idosa, em especial na portuguesa (Midão *et al.*, 2018). Tal é corroborado pelo presente estudo, já que - e considerando “polimedicação” como a toma de cinco ou mais medicamentos - a média de medicamentos que cada idoso da população em estudo toma, independentemente do sexo, é 6,02 (DP=3,69).

De facto, o nosso estudo apresenta uma percentagem de doentes polimedicados (59,70%) comparável à obtida no estudo de Zhang *et al.* (>61,10%) e no estudo de Monteiro *et al.* (70%). Também o artigo de revisão de Elmståhl *et al.* reconhece um intervalo de 27% a 59%, de doentes polimedicados nos cuidados primários de saúde (Elmståhl e Linder, 2013).

No entanto, quando comparado com estudos nacionais sobre polimedicação no idoso em Portugal, o nosso valor é superior ao encontrado nesses estudos: um estudo de Pedroso-Remelhe *et al.*, de 2022, identifica 37,10% de doentes polimedicados (Pedroso-Remelhe *et al.*, 2022); já um estudo de Pinto *et al.* obteve uma percentagem de cerca de 42% (Pinto, Pereira e Mateos-Campos, 2015) e o estudo SHARE de Midão *et al.* reporta polimedicação em 36,90% dos doentes portugueses (Midão *et al.*, 2018). Tal pode dever-se ao facto de nenhum dos estudos nacionais enunciados ser referente exclusivamente ao contexto dos cuidados de saúde primários, ao contrário do nosso.

Análise Comparativa de Ambos os Instrumentos

Através da aplicação dos critérios de Beers, foram identificados, na população em estudo, 629 PIMs, que correspondem a 3,76% dos medicamentos prescritos. Este valor é inferior ao obtido por estudos semelhantes, por exemplo, num artigo de Awad *et al.* de 2019, foram classificados como PIMs 13,80% de todos os medicamentos do estudo (Awad e Hanna, 2019).

Da mesma forma, verificamos que a percentagem de doentes nos quais foi identificado, pelo menos, 1 PIM foi de 13,41%. Ora, este valor é, também, significativamente inferior ao

encontrado noutros estudos comparáveis: no estudo de Awad *et al.* 53,10% dos participantes tinham, pelo menos, 1 PIM, de acordo com os critérios de Beers 2019 (Awad e Hanna, 2019); já num estudo de He *et al.* a prevalência de PIMs segundo estes critérios foi de 64,80% (ressalvo que este último artigo foi realizado recorrendo a doentes idosos hospitalizados, o que pode justificar o valor mais elevado observado) (He *et al.*, 2021). Uma vez que existem poucos estudos do género, que utilizem os critérios de Beers 2019, acabamos por analisar artigos que usaram os critérios de Beers de 2015, sendo que se observaram valores de prevalência na ordem dos 47,50% (Zhang *et al.*, 2021) e 56,60% (Monteiro *et al.*, 2020) - chamada de atenção para este último artigo, por ser português.

Esta aparente baixa deteção de PIMs, por parte dos critérios de Beers, no nosso estudo, pode ser explicada. A principal razão prende-se com o facto de, para o presente estudo, apenas estarmos a considerar como PIMs os medicamentos inapropriados na presença de determinada patologia. Tal acontece já que o nosso objetivo é fazer uma comparação entre os critérios de Beers - constituídos por 6 tabelas que classificam os medicamentos como PIMs mediante diferentes pressupostos - e a lista EURO-FORTA - que classifica os fármacos como PIMs exclusivamente em função da presença de determinadas patologias. Ora, assim sendo, no presente estudo, e de forma a tornar comparáveis estes 2 instrumentos de deteção de PIMs no idoso, não utilizamos a totalidade dos critérios de Beers. De facto, focámos a nossa análise nas primeiras 2 tabelas (tabela 2 - fármacos que são potencialmente inapropriados na maioria dos idosos - e tabela 3 - fármacos que são potencialmente inapropriados em idosos que apresentem certas condições clínicas), o que, claramente, encurta o leque de fármacos analisados como possíveis PIMs.

Em contrapartida, através da aplicação da lista EURO-FORTA, foram identificados, na população em estudo, 1635 PIMs, que correspondem a 9,79% dos medicamentos prescritos. Este valor é sobreponível ao valor obtido por estudos semelhantes, sendo importante realçar a elevada escassez de artigos que versem sobre a lista EURO-FORTA, o que nos levou a recorrer a estudos que utilizaram a lista FORTA. Por exemplo, num artigo de Kruger *et al.* de 2021, com cerca de 3 mil doentes e 24 mil medicamentos, foram classificados como PIMs 11,60% de todos os medicamentos do estudo, valor próximo ao nosso (Krüger *et al.*, 2021). Num outro estudo, de Westhoff de 2022, a aplicação da lista FORTA identificou 29,70% dos medicamentos prescritos como PIMs. De salientar que este estudo apenas incluía 92 doentes pertencentes a um serviço de gerontopsiquiatria. Tal como referido na discussão teórica, ambos os instrumentos são ávidos na identificação como PIMs de medicamentos que atuam no sistema nervoso (classe N do sistema de classificação ATC), sendo por isso justificável uma superior incidência de PIMs num serviço de gerontopsiquiatria. Prova disso é que, no referido

estudo, mais de metade dos PIMs detetados se devia à prescrição de oxazepam e quase 30% à prescrição de trazodona (Schulze Westhoff *et al.*, 2022).

Já num estudo português de Raimundo *et al.* - que utiliza, efetivamente, a lista EURO-FORTA - identificou-se um número superior de PIMs (18,70%). É de salientar que este estudo tinha uma amostra significativamente inferior - apenas 50 doentes - e 474 medicamentos prescritos. Também é factor diferenciador o referido estudo se desenrolar numa enfermaria de medicina interna, com doentes com uma média de idades superior (82,4 anos) (Raimundo, 2020).

Posto isto, e pelas razões apresentadas, acreditamos que a percentagem de PIMs calculada no nosso estudo esteja próxima da realidade, sobretudo, no contexto dos cuidados de saúde primários.

Por outro lado, no que ao número de doentes a terem, pelo menos, um PIM diz respeito, a percentagem identificada, no nosso estudo, pela lista EURO-FORTA foi de 35,78%, razoavelmente inferior à obtida pelos estudos supracitados (que contam com mais de 50%) (Krüger *et al.*, 2021; Schulze Westhoff *et al.*, 2022). À semelhança do que já foi dito anteriormente, tal pode dever-se ao facto de estes estudos, para além de usarem a lista FORTA, ao invés da EURO-FORTA, terem sido conduzidos em populações e contextos diferentes dos do nosso estudo, mais propensos a terem mais PIMs.

Aplicando os critérios de Beers, no presente estudo, identificamos uma diferença estatisticamente significativa da variável “Número de PIMs” entre sexos, sendo então o número de PIMs superior no sexo feminino (68,84%), tal como acontece na lista EURO-FORTA (67,28%). De facto, a literatura apresenta resultados concordantes. Um estudo de 2016 de Morgan *et al.*, em que foram incluídos mais de 660 mil doentes, revelou uma frequência de PIMs 16% superior no sexo feminino, análise esta efetuada após correção da possível influência de factores socioeconómicos e clínicos (Morgan *et al.*, 2016). Outro estudo de Alwhaibi *et al.* reiterou a existência de uma fracção superior de PIMs no sexo feminino (Alwhaibi e Balkhi, 2023). Em ambos os estudos é afirmado que esta diferença é suportada por uma superior toma de benzodiazepinas e antidepressivos tricíclicos. Tais conclusões também são passíveis de ser retiradas no nosso estudo, dado que 83,14% dos PIMs identificados pelos critérios de Beers no sexo feminino pertenciam à classe N, que atua no sistema nervoso, sendo mais de metade (53,58%) da classe dos psicodélicos. Da mesma forma, na lista EURO-FORTA 83,58% dos PIMs identificados nas mulheres pertenciam à classe que atua no sistema nervoso.

No que concerne às diferenças da média de PIMs entre grupos etários, decorrente da aplicação dos critérios de Beers, verificou-se que, regra geral, o número médio de PIMs é

superior nos utentes de idade superior, quando comparados com os utentes pertencentes aos grupos etários mais jovens. A reforçar esta conclusão está a análise linear-linear estatisticamente significativa entre as variáveis “Grupo Etário” e “Presença de PIMs”. Já na lista EURO-FORTA não foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa, apesar de a média do número de PIMs ser progressivamente superior com o aumentar da idade, exceto na faixa etária de maiores de 90 anos.

De facto, vários estudos demonstram que os indivíduos pertencentes a grupos etários superiores possuem tendencialmente mais PIMs. Num estudo de Drusch *et al.* de 2021, que incluiu mais de 6 milhões de doentes e aplicou os critérios de Beers, concluiu que indivíduos com mais de 85 anos possuíam significativamente mais PIMs (Drusch *et al.*, 2021). Num outro estudo de Lu *et al.* concluiu-se que os doentes com mais de 80 anos possuíam significativamente mais PIMs que os restantes (Mo *et al.*, 2016). Portanto, os nossos resultados estão de acordo com a literatura.

Não obstante, obteve-se uma correlação fraca entre a variável “Grupo Etário” e “Número de PIMs” em ambos os instrumentos. Isto deve-se ao facto de, apesar de, em média, os grupos etários superiores terem uma média de PIMs mais elevados, não implica que não possa haver doentes dos grupos etários inferiores com múltiplos PIMs. Esses casos afetam o coeficiente de correlação de Pearson mais do que a média - que é um indicador mais global -, pelo que apesar da diferença estatisticamente significativa nos critérios de Beers, se obteve uma correlação fraca.

No que diz respeito ao conceito de polimedicação, observamos que os doentes polimedicados possuem significativamente mais PIMs, ou seja, observa-se que o número de PIMs aumenta com o aumento do número de medicamentos que um doente tome. Esta conclusão está espelhada nos resultados de ambos os instrumentos, em particular na lista EURO-FORTA, onde obtivemos, de acordo com o coeficiente de Pearson, uma correlação moderada entre o “Número Total de Medicamentos” e o “Número de PIMs”. De facto, não é difícil compreender que doentes polimedicados terão mais provavelmente uma prescrição potencialmente inapropriada, estando bem presente na literatura e em estudos deste género a correlação entre a presença de PIMs e a presença de polimedicação (He *et al.*, 2021; King *et al.*, 2023; Oliveira *et al.*, 2015; Tang *et al.*, 2023; Zhang *et al.*, 2021).

Relativamente ao impacto do “Número de Diagnósticos” no “Número de PIMs”, ao contrário dos critérios de Beers, a lista EURO-FORTA foi a única que demonstrou superioridade significativa no número médio de PIMs dos doentes com maior número de diagnósticos, em comparação com os doentes com menor número de patologias, sendo que

a percentagem de doentes com PIMs aumenta em função do número de diagnósticos que cada doente apresenta. Uma justificação possível para esta diferença pode dever-se ao facto de o desenho da lista EURO-FORTA ser apenas baseado na presença de um determinado diagnóstico, facto já múltiplas vezes enunciado ao longo desta dissertação. Tendo em conta a forma como foi formulada a lista EURO-FORTA, é compreensível que num doente com maior número de diagnósticos ativos seja mais provável identificar-se um PIM. Em contrapartida, os critérios de Beers apenas possuem este tipo de estrutura na tabela 3, sendo mais difícil verificar-se esta associação.

Também se verificou uma fraca correlação entre as variáveis “Número de PIMs” e “Número de Diagnósticos”, que se pode dever à justificação acima mencionada relativamente à diferença entre comparação de médias e correlação.

Avaliando a lista de fármacos mais prescritos classificados como PIMs pelos critérios de Beers e pela lista EURO-FORTA, evidência-se em ambos a classe N05 dos psicodélicos e N06A dos antidepressivos, seguidas da classe C01 - medicamentos afetos a terapia cardíaca - nos critérios de Beers, e da classe C03 - diuréticos -, na lista EURO-FORTA.

Olhando para a Tabela 13, 5 dos 11 medicamentos classificados com PIMs no idoso pelos critérios de Beers são benzodiazepinas (BZDs), sendo o lorazepam o fármaco mais vezes classificado como PIM. De facto, apesar da evidência científica amplamente divulgada de múltiplos riscos potenciais, a utilização de BZDs no idoso é bastante elevada, sendo, inclusivamente, das classes mais prescritas nesta faixa etária (Gerlach, Wiechers e Maust, 2018).

Existem várias razões para esta prescrição elevada. Por um lado, as mais comuns indicações terapêuticas para a utilização de BZDs são as perturbações de ansiedade e a insónia, bastante prevalentes no idoso (Patel, Steinberg e Patel, 2018; Welzel *et al.*, 2019). Por outro lado, esta classe farmacológica é bastante eficaz na resolução dos sintomas, sendo razoavelmente seguras a curto prazo (até 8 a 12 semanas). No entanto, a utilização de BZDs a curto prazo é rara, sendo muito mais frequente a sua utilização crónica. Num estudo de López-Pelayo de 2019, foi demonstrado que 9,70% da população em estudo tinha uma prescrição ativa de BZDs, sendo que destes, cerca de 95,80% das prescrições de BZDs eram inapropriadas devido à sua utilização prolongada (López-Pelayo *et al.*, 2019). Este dado é de elevada importância, dado que o idoso possui uma sensibilidade aumentada às BZDs, bem como um metabolismo reduzido das BZDs de longa duração de ação. Portanto, o idoso está mais exposto aos seus efeitos deletérios como o risco de declínio cognitivo, delírio, quedas e fraturas ou acidentes de viação (Markota *et al.*, 2016).

Por outro lado, sabe-se que a desprescrição de BZDs tende a ser difícil tanto para os doentes como para o prescritor. Num estudo de Cook *et al.*, foi reportado que os doentes que tomam cronicamente BZDs subestimavam ou desconheciam os efeitos secundários desta classe medicamentosa, atribuindo-lhes um poder ímpar no funcionamento das suas vidas (Cook *et al.*, 2007). Por outro lado, do ponto de vista do prescritor, acentuava-se a dificuldade em encontrar alternativas igualmente eficazes, com menores efeitos adversos. Este tipo de filosofia de ambas as partes estará em parte na génese dos níveis elevadíssimos de prescrição inapropriada de BZDs no idoso (Gerlach, Wiechers e Maust, 2018).

Contudo, avizinham-se melhorias, pois várias estratégias e algoritmos estruturados e validados provaram ser potencialmente úteis na redução da utilização de benzodiazepinas, apesar de terem reportado taxas de sucesso variáveis (Ng, Couteur, Le e Hilmer, 2018). Estas podem ser endereçadas aos doentes, aos médicos e aos farmacêuticos, sendo que os resultados demonstram que uma abordagem multidisciplinar tem resultados superiores que as estratégias unidisciplinares (Gould *et al.*, 2014). A título de exemplo, salientamos o estudo EMPOWER (*Eliminating Medications through Patient Ownership of End Results*), um programa de educação do doente validado, que se desenrola no ambiente da farmácia comunitária e que consiste na informação do doente sobre os riscos da toma de BZDs, enaltecendo a importância de consultar o médico e sugerindo um esquema de desprescrição faseada de BZD. Esta medida reportou uma cessação de toma de BZDs na ordem dos 27% contra apenas 5% do grupo controlo (Tannenbaum *et al.*, 2014).

De igual forma, a lista EURO-FORTA identifica a BZD alprazolam como o PIM mais frequentemente prescrito. Ora, é legítimo questionar - sabendo que a amostra de doentes e de fármacos prescritos analisados é a mesma -, por que é que nos critérios de Beers a BZD mais frequentemente classificada como PIM é o lorazepam. Efectivamente, a BZD mais prescrita na população em estudo é o lorazepam. No entanto, os instrumentos classificam as BZDs como PIMs de maneiras diferentes. Segundo os critérios de Beers, consta, na tabela 3, que todas as BZDs constituem PIMs na presença dos diagnósticos de demência ou declínio cognitivo, delírio ou história de quedas ou fraturas. Já na EURO-FORTA, classifica todas as BZDs como PIMs na insónia e depressão. Este mesmo instrumento opta ainda por especificar que no caso específico do lorazepam, este pode ser considerado inapropriado na sua utilização crónica no contexto da epilepsia. Portanto, dado que esta classe farmacológica é considerada potencialmente inapropriada no contexto de diagnósticos diferentes, é compreensível que estes fármacos sejam classificados como PIMs com frequências diferentes, justificando assim a discrepância descrita.

Posto isto, concluímos que os resultados do nosso estudo reforçam a unanimidade de ambos os instrumentos em considerarem a classe farmacológica das BZDs potencialmente inapropriada, dada a sua elevada utilização e os seus efeitos adversos no idoso. Além disso, corroboram a literatura, já que em vários estudos similares ao nosso, se obtêm estes mesmos resultados, como por exemplo num estudo de 2021 de Drusch *et al.*, no qual as BZDs foram o PIM mais frequentemente detetado (Drusch *et al.*, 2021).

Ainda dentro da classe N05, para além das BZDs, também são de elevada notoriedade os antipsicóticos, onde se salienta, por exemplo a quetiapina, que ocupa os 3º e 5º lugares, no *top* de PIMs mais prescritos, nos critérios de Beers e na lista EURO-FORTA, respetivamente. A classe dos antipsicóticos é frequentemente prescrita para tratar os sintomas psicóticos de doenças como esquizofrenia, demência e outros distúrbios cognitivos. Sabendo que os doentes idosos apresentam uma maior prevalência deste tipo de patologias, nomeadamente a demência - que tem associada episódios de delírio, alucinações, agitação e agressividade -, não é de estranhar que os antipsicóticos sejam altamente usados nesta faixa etária (Alexopoulos *et al.*, 2004; Axmon *et al.*, 2019; Hulshof *et al.*, 2015). Apesar disso, e como já anteriormente referimos, esta classe de fármacos está associada a uma panóplia de efeitos adversos extremamente relevantes, onde se destacam sintomas extrapiramidais e anticolinérgicos, sedação, hipotensão e risco aumentado de mortalidade multifatorial (Finkel, 2004; Gareri *et al.*, 2014). Assim sendo, é essencial que a prescrição destes fármacos seja feita da forma mais cuidadosa possível (Axmon *et al.*, 2019) e, portanto, a sua presença na lista de PIMs mais frequentemente detetados faz todo o sentido. De facto, observando os resultados do nosso estudo, vemos que este corrobora a literatura, estando em concordância com inúmeros estudos do género, que apontam os antipsicóticos como uma das classes farmacológicas mais associadas a PIMs (Monteiro *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2023).

Um outro grupo de fármacos que merece a nossa atenção, dada a elevada frequência com que aparece nas listas de PIMs mais prescritos é a classe N06A, dos antidepressivos, onde podemos destacar a trazodona como o 2º PIM mais prescrito identificado pela lista EURO-FORTA.

A depressão afeta cerca de 15% a 20% das pessoas com mais de 65 anos, estando associada a uma redução da qualidade de vida e a um aumento do risco de mortalidade (Lindblad *et al.*, 2019). Assim, uma vez que é uma patologia frequente no idoso, há que tratá-la. No entanto, a abordagem farmacológica desta condição não é fácil dado que o idoso apresenta alguns fatores concomitantes, que afetam a segurança do tratamento com estes medicamentos. São eles as alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas que resultam, entre outros, numa alteração

do perfil de sensibilidade aos efeitos adversos, que podem variar, dependendo do antidepressivo, desde sonolência, tonturas e hipotensão ortostática a quedas, hiponatremia e efeitos cardiovasculares e anticolinérgicos, mais graves (Cortajarena García *et al.*, 2016; Fagiolini *et al.*, 2020; Khouzam, 2017; Viramontes, Truong e Linnebur, 2016). De facto, nos idosos, os antidepressivos estão associados a um risco de quedas semelhante ao das BZDs, para além de haver evidência de que estes fármacos podem não ser eficazes em tratar depressão em indivíduos com demência (Lindblad *et al.*, 2019). É talvez por esta razão que a lista EURO-FORTA opte por classificar os antidepressivos ISRSs como “B” na depressão, mas como “C” na depressão associada a sintomas comportamentais e psicológicos de demência. Assim sendo, esta classe farmacológica, que é altamente prescrita no seio da população idosa, acarreta precauções adicionais na hora de ser seleccionada e, portanto, a sua presença no *top* de PIMs detetados por ambas as ferramentas é perfeitamente compreensível, sendo os resultados que obtivemos concordantes com o que é postulado na literatura, nomeadamente nos estudos de Raimundo *et al.* e de Lucchetti *et al.* (Lucchetti e Lucchetti, 2017; Raimundo, 2020).

Em contrapartida, nos critérios de Beers o 2º PIM mais encontrado é a digoxina, fármaco previamente discutido nesta dissertação, por ser considerado PIM pelos critérios de Beers, mas recomendado pela lista EURO-FORTA. Tal como de antemão concluído, o fármaco em questão apresenta efeitos cardiotóxicos e uma janela terapêutica estreita, que lhe conferem um perfil de segurança dúbio, sendo completamente legítimo aparecer nesta lista que presentemente analisamos. Tal é também suportado por outros estudos, onde a digoxina figura como um dos PIMs mais frequentes (He *et al.*, 2021; Ma *et al.*, 2019).

Em jeito de conclusão, abordamos ainda a classe dos diuréticos, salientando a espironolactona, que surge em 4º lugar no *top* de PIMs identificados pela lista EURO-FORTA. Tal como sabemos, esta classe terapêutica tem sido altamente recomendada para o tratamento de patologias como a hipertensão arterial e a insuficiência cardíaca (Khow *et al.*, 2014; Roush, Kaur e Ernst, 2014). Estas são de elevada prevalência na população, em especial na idosa, julgando-se que cerca de 70% das pessoas com mais de 65 anos tenham hipertensão - um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular (Kulkarni *et al.*, 2020). Apesar de apresentarem um bom perfil de segurança não estão isentos de riscos. De facto, desequilíbrios hidro-eletrolíticos e ácido-base - como hipo e hipernatremia, hipo e hipercaliémia, entre outros - são efeitos secundários comumente encontrados em doentes a tomar diuréticos (Khow *et al.*, 2014), para além de estes fármacos poderem exacerbar ou causar a síndrome de secreção inapropriada da hormona antidiurética

(He *et al.*, 2021; Tang *et al.*, 2023). De entre todos os distúrbios eletrolíticos aqueles que, regra geral, mais se destacam são a hiponatrémia e a hipocaliémia (não se aplicando, esta última, aos diuréticos poupadores de potássio). Ambas estão associadas a morbilidade e mortalidade, com os sintomas a variar desde dores de cabeça e náuseas, a quedas, convulsões, coma (hiponatrémia) e arritmias cardíacas potencialmente fatais (hipocaliémia) (Khow *et al.*, 2014). Desta forma, os diuréticos devem ser usados com precaução, sendo recomendado fazer monitorização, ajuste de dose e reposição de eletrólitos em falta, de forma a evitar os efeitos adversos mencionados (He *et al.*, 2021; Khow *et al.*, 2014). Assim sendo, e uma vez mais, os nossos resultados parecem estar de acordo com a literatura e estudos semelhantes, que também apontam os diuréticos como uma das classes mais comuns de PIMs (He *et al.*, 2021; Raimundo, 2020; Tang *et al.*, 2023).

Após esta análise ao conjunto de PIMs mais frequentes identificados por cada uma das ferramentas, não podemos deixar de reparar que, apesar de as termos aplicado a uma amostra de doentes e de fármacos igual, o *top* de PIMs mais prescritos de cada uma, apesar de aparentado, não é exatamente igual. Ora, apesar de poder parecer incongruente, tal tem vindo a ser explicado ao longo desta exposição, nomeadamente o caso das BZDs e da digoxina. Quanto aos restantes, e começando pela trazodona, que é o 2º PIM mais prescrito identificado pela lista EURO-FORTA, não aparecendo na lista do *top* dos critérios de Beers, tal acontece porque, como já foi elucidado e está patente na Tabela 3, este antidepressivo não consta dos critérios de Beers, sendo, portanto, normal que não apareça na tabela do *top* desta ferramenta. Por outro lado, temos fármacos que embora estejam presentes em ambos os instrumentos, são classificados como inapropriados na presença de doenças diferentes (por exemplo, a risperidona, a sertralina e a venlafaxina). Sob outro prisma, temos, ainda, vários fármacos (amiodarona, espirolactona, mirtazapina) que por figurarem nas tabelas 2, 4, 5 ou 6 dos critérios de Beers não foram classificados como PIMs e, portanto, visivelmente, não vão constar da lista de PIMs mais frequentemente prescritos identificados pelos critérios de Beers.

Assim, e como já vimos, o facto de estarmos a lidar com instrumentos que, para além de incluírem e excluírem fármacos diferentes, os classificam como PIMs de acordo com a presença de diferentes patologias, justifica as diferenças encontradas.

Um outro aspeto que consideramos relevante clarificar prende-se com o facto de em muitos dos estudos que consultamos, uns dos fármacos que mais apareciam como sendo dos PIMs mais frequentes eram os IBPs, em particular para os critérios de Beers (He *et al.*, 2021; Ma *et al.*, 2019; Raimundo, 2020; Tang *et al.*, 2023). Ora, visto que esta classe farmacológica não consta em nenhuma das nossas tabelas de PIMs mais frequentes, decidimos investigar esta

questão. Rapidamente percebemos o porquê de tal ser assim: ora, de acordo com a lista EURO-FORTA, estes são considerados benéficos, sendo assim lógico que não constem na lista do *top* de PIMs deste instrumento. Quanto aos critérios de Beers, onde esta classe devia, efetivamente, figurar como sendo dos PIMs mais frequentes, tal acaba por não acontecer uma vez que os IBPs integram a tabela 2, ou seja, não aparecem associados a nenhuma patologia em concreto, sendo contra-indicados na generalidade. Ora, uma vez que, para o presente estudo, optamos por considerar determinado fármaco como PIM unicamente na presença de uma determinada patologia, neste caso em concreto, acabamos por desconsiderar uns dos grandes PIMs que os critérios de Beers costumam identificar.

Relativamente ao valor de coeficiente Kappa que obtivemos (0,168), conclui-se haver uma fraca concordância entre ambas as ferramentas. Tal pode ser justificado através da (grande) diferença de PIMs detetados por cada um dos instrumentos: 629 PIMs detetados pelos critérios de Beers *versus* 1635 PIMs identificados pela lista EURO-FORTA, que tal como anteriormente explicado, se deve à não utilização a totalidade dos critérios de Beers. Ressalvamos, ainda, que não nos foi possível analisar este indicador em estudos semelhantes ao nosso, dada a existência apenas de análises de concordância entre os critérios de Beers e outros instrumentos, que não a lista EURO-FORTA, pelo que não poderemos tecer considerações mais profundas sobre este assunto.

Integração dos Instrumentos num Sistema de Apoio à Decisão Clínica

Como sabemos, os idosos são especialmente vulneráveis aos PIMs, não fossem os principais fatores de risco para a sua prescrição a idade avançada e a polifarmácia (Schulze Westhoff *et al.*, 2022). Como também sabemos, este tipo de medicamentos acarreta graves consequências para esta faixa etária, estando associados a uma diminuição das capacidades cognitivas, quedas, reações adversas a medicamentos, hospitalizações e morte (Krüger *et al.*, 2021; Scott *et al.*, 2018).

Desta forma, a identificação de PIMs é imperiosa para melhorar a segurança medicamentosa e otimizar a prescrição neste grupo, cada vez mais numeroso, da população (Krüger *et al.*, 2021). Neste sentido, várias têm sido as estratégias para reduzir a prescrição de PIMs, nomeadamente a criação de várias ferramentas de deteção deste tipo de fármacos, como os critérios de Beers e a lista EURO-FORTA (Bobrova *et al.*, 2022).

Com a revolução informática que se vive, cada vez mais, nos serviços de saúde, a incorporação deste tipo de critérios explícitos em sistemas informatizados de apoio à decisão clínica torna-se cada vez mais uma realidade, que já começou a dar frutos (Scott *et al.*, 2018).

De facto, estes sistemas de deteção automática de PIMs - geralmente apresentados sob a forma de *pop-ups* (Alagiakrishnan *et al.*, 2019) - estão comprovados que melhoram a segurança na prescrição ao idoso, alertando para potenciais problemas relacionados com a medicação (Alagiakrishnan *et al.*, 2019; Prasert *et al.*, 2019; Scott *et al.*, 2018). Neste sentido, muitos são já os estudos - principalmente com os critérios de Beers (mais bem estabelecidos junto da comunidade científica) (Alagiakrishnan *et al.*, 2019, 2016; Rogero-Blanco *et al.*, 2020), mas também já com a lista EURO-FORTA (Bobrova *et al.*, 2022) - que estão a pôr em prática esta abordagem para diminuir a prescrição de PIMs.

Ora, sabendo nós desta crescente tendência, incluindo em centros de saúde (Rogero-Blanco *et al.*, 2020) - onde se desenrola o presente estudo -, achamos pertinente tecer considerações acerca de qual dos instrumentos em análise seria mais adequado para implementar num hipotético sistema de apoio à decisão clínica.

Inicialmente, e dado a sua organização mais simples, unicamente baseada na dicotomia “fármaco+patologia”, sem necessidade de consulta de valores analíticos - que a USF podia não ter acesso -, pensamos que a lista EURO-FORTA pudesse ser mais fácil de informatizar. Para além disso, o facto de esta lista apresentar sugestões de fármacos alternativos representava, sem dúvida, um extra muito útil e pertinente a figurar no sistema de alertas *pop-up*. Um outro fator que jogava a favor desta hipótese era a origem europeia desta ferramenta, que, por isso, podia estar mais adequada à nossa população portuguesa.

No entanto, após a análise dos nossos resultados observamos que os critérios de Beers, apesar de americanos, não estavam desajustados à nossa população, tendo sido identificado apenas um fármaco - a zotepina - que não se encontra comercializado na maioria dos países que compõem a lista EURO-FORTA, apesar de se encontrar disponível em Portugal. Ressalvo que os resultados foram obtidos, tal como já inúmeras vezes mencionado, recorrendo apenas aos pressupostos das tabelas 2 (parcialmente) e 3 dos critérios de Beers, o que, naturalmente, põe de fora muitos fármacos que podem não se encontrar nestas condições. Adicionalmente, constatamos que nenhuma das ferramentas está livre de falhas, havendo fármacos/classes relevantes ausentes de ambos os instrumentos. Chegamos até a verificar que, em números redondos, os critérios de Beers apresentam mais ausências justificadas do que propriamente a lista EURO-FORTA, como se pode ver na Tabela 18. Assim sendo, acreditamos que a informatização dos critérios de Beers, suportado por uma interoperabilidade robusta entre os diversos sistemas de informação em saúde, onde estão contidos inúmeros dados sobre cada doente, poderia elevar a deteção de PIMs a um nível superior. Deste cruzamento de dados, realizado de forma automática, seria possível, em

tempo real, detetar prescrições inadequadas tendo em conta os valores de creatinina mais recentes do doente ou tendo em conta a duração de prescrição, o que, para além dos benefícios em saúde evidentes, seria poupador de tempo para os profissionais de saúde envolvidos. Desta forma, advogamos que ambos os instrumentos têm vantagens que se complementam mutuamente.

Assim sendo, chegamos à conclusão que o ideal seria informatizar em conjunto ambos os instrumentos, tirando partido das vantagens de cada um e colmatando as falhas que ambos apresentam. Tal conclusão encontra-se espelhada na literatura, na qual estudos recentes vieram demonstrar que algumas destas ferramentas são menos sensíveis quando usadas separadamente e, portanto, é recomendado integrar pelo menos duas delas para aumentar a sensibilidade na deteção de PIMs (Bobrova *et al.*, 2022; Elseviers, Stichele e Bortel, 2014).

Posto isto, a utilização dos critérios de Beers - comprovadamente adequados para integrarem sistemas de apoio à decisão clínica (Steinman *et al.*, 2015) - em conjugação com a lista EURO-FORTA - que tem a particularidade de abordar tanto o sobretratamento, como o subtratamento, dando indicação de medicamentos benéficos para cada patologia (Bobrova *et al.*, 2022) - parece-nos ser a solução ideal para aplicar num sistema de apoio à decisão clínica.

Limitações

Ao longo da realização deste estudo fomos capazes de identificar algumas limitações. Tal como temos vindo a referir ao longo desta dissertação, uma (se não a maior) das limitações que o nosso estudo apresenta é só usar parte dos critérios de Beers, concretamente a tabela 3 - PIMs em idosos que apresentem determinadas condições clínicas específicas - e parte da tabela 2 - fármacos/classes farmacológicas potencialmente inapropriados em idosos -, quando patologias eram mencionadas. Resolveu proceder-se desta forma para se tentar tornar comparáveis estes dois instrumentos de deteção de PIMs, organizados de forma tão diferente entre si: os critérios de Beers - constituídos por 6 tabelas que classificam os medicamentos como PIMs mediante diferentes pressupostos - e a lista EURO-FORTA - que classifica os fármacos como PIMs exclusivamente em função da presença de determinadas patologias. Foi precisamente com base neste último ponto que desenhamos a orientação do nosso estudo, classificando todos os fármacos como PIMs, para ambas as ferramentas, unicamente se houvesse referência a uma determinada patologia associada.

Desta forma, não tivemos em conta os pressupostos das tabelas 2 (salvo raríssimas exceções), 4 - medicamentos que devem ser usados com precaução -, 5 - interações fármaco-fármaco -, 6 - fármacos que devem ser evitados ou ver a sua dose diminuída, com base na função renal do idoso - e 7 - medicamentos com fortes propriedades anticolinérgicas.

Assim sendo, encurtamos, grandemente, o manancial de fármacos classificados como PIMs, pelos critérios de Beers, de tal forma que se acabou por repercutir nos resultados do nosso estudo, não só na aparente baixa deteção de PIMs, por parte dos critérios de Beers, face aos resultados de outros estudos semelhantes e, consequentemente, no valor do coeficiente Kappa, como na lista dos fármacos classificados como PIMs pelos critérios de Beers mais prescritos à população em estudo, na qual não vimos considerados os IBPs, ao contrário do que seria esperado, com base na maioria dos estudos análogos ao nosso.

Por outro lado, mesmo que tivéssemos optado por fazer esta análise de forma diferente e mais completa, os dados que nos foram fornecidos pela USF também não nos iriam permitir usar os critérios de Beers na totalidade, já que não tínhamos acesso à efetiva duração dos tratamentos (com data de início e de fim), que nos permitira aferir se tinha sido ou não ultrapassado o tempo de terapêutica preconizado como apropriado (por exemplo, as 8 semanas, no caso dos IBPs, segundo os critérios de Beers).

Similarmente, também na lista EURO-FORTA não nos seria possível saber se determinado fármaco estava ou não a ser tomado de forma aguda ou crónica, de forma a o poder classificar corretamente (por exemplo, no caso do lorazepam, em contexto de epilepsia). Da mesma forma, e tal como não analisamos as interações nos critérios de Beers,

também nesta lista não tivemos isso em conta (por exemplo, no caso da “patologia” “tratamento concomitante com AINEs”).

Por outro lado, e apesar de termos essa informação, decidimos não fazer caso da missiva de determinado fármaco ser tomado em SOS, isto porque, não tínhamos como saber se, efetivamente, a pessoa tomou o fármaco apenas pontualmente ou não. Para além de que, verdadeiramente falando, sabemos que há uma tendência para cronificar a toma dos medicamentos, o que ainda nos dava menos segurança para confiar nas indicações de medicamento tomado esporadicamente, em SOS.

Conclusão e Perspetivas Futuras

O presente estudo, pioneiro nesta área, tinha como objetivos comparar os critérios de Beers 2019 com a lista EURO-FORTA 2018, de forma teórica e prática, ao ser demonstrada a sua aplicabilidade numa população real de idosos. Os objetivos foram cumpridos, tendo-se, na maioria das vezes, chegado a conclusões semelhantes às da literatura.

Destaque para as classes farmacológicas mais frequentemente prescritas classificadas como PIMs, em que ambos os instrumentos identificaram as benzodiazepinas, como as mais prevalentes, seguindo-se a classe dos antipsicóticos e dos antidepressivos. Ambas as ferramentas chegaram, também, à conclusão de que o número de PIMs é superior no sexo feminino e que os doentes polimedicados têm mais PIMs, comparativamente àqueles que tomam menos medicamentos - em particular na lista EURO-FORTA, na qual fomos capazes de obter uma correlação moderada entre o “Número Total de Medicamentos” e o “Número de PIMs”. Também nesta lista se conseguiu obter uma associação entre o “Número de Diagnósticos” e o “Número de PIMs” (se bem que com uma correlação fraca), observando-se que a percentagem de doentes com PIMs aumenta com o aumento do número de diagnósticos de cada um. Já nos critérios de Beers, conseguiu demonstrar-se uma associação entre o “Número de PIMs” e o “Grupo Etário” (apesar de com uma correlação fraca), sendo visível que a percentagem de doentes com PIMs é superior nos utentes de idade mais avançada. Detetamos, contudo, diferenças importantes nos fármacos que ambas as ferramentas incluem, que devem ser analisadas individualmente, sob o ponto de vista farmacoterapêutico.

Relativamente à integração destas ferramentas num sistema de apoio à decisão clínica, conclui-se que seria de todo o interesse fazê-lo de forma conjunta, tirando partido das mais-valias de cada uma delas.

Voltando agora ao supramencionado conceito de polimedicação, mais uma vez obtivemos resultados semelhantes à literatura, corroborando a teoria da existência elevada de polimedicação nos idosos. Tal como já vimos, está bem cimentada a aliança entre a presença de PIMs e a presença de polimedicação. O nosso estudo é, assim, um indicador que corrobora a necessidade e importância da desprescrição, estratégia muito difundida para reduzir o número de PIMs, ao evitar efeitos adversos, melhorar *outcomes* clínicos e reduzir os custos em saúde.

Olhando para as prevalências de PIMs detetados nos idosos do nosso estudo, podemos concluir que este é, de facto, um problema real, que afeta uma quantidade significativa da população e que requer cada vez mais atenção por parte dos profissionais e instituições de

saúde, nomeadamente dos médicos e farmacêuticos, que lidam diariamente com estas questões e podem ser fundamentais para a sua deteção e correção. Neste sentido, é preciso continuar a implementar estratégias que melhorem o padrão de prescrição praticado nos idosos. Por exemplo, apostar no desenvolvimento de ferramentas computadorizadas de apoio à decisão clínica, com alertas *pop-up* para PIMs, tal como abordado ao longo da presente dissertação. Por fim, seria interessante a criação de equipas multidisciplinares de cuidados geriátricos, em todas as instituições de cuidados de saúde, onde o farmacêutico teria um papel bem estabelecido, sendo responsável por rever, monitorizar e otimizar a terapêutica destes doentes, em estreita colaboração com os médicos.

Passando agora para as perspetivas futuras, na reta final da elaboração desta dissertação foram publicadas as mais recentes versões das ferramentas que analisamos – os critérios de Beers 2023 e a lista EURO-FORTA 2022. Somos da opinião que seria de todo o interesse desenvolver um projeto análogo ao presente, com estas versões mais atuais e quiçá, fazer uma análise comparativa entre todas, analisando as diferenças e similitudes.

Em jeito de conclusão, com a realização deste trabalho, espera-se que os seus resultados possam impulsionar a realização de mais estudos deste género, não só para reafirmar os nossos resultados, como para aferir o impacto da prescrição inapropriada identificada pelo nosso estudo na população e, a partir daí, tomar medidas. Assim sendo, espera-se abrir portas à implementação de novas intervenções que visem a melhoria das práticas de prescrição no idoso, aumentando a segurança deste processo, nomeadamente através da informatização e integração de ferramentas de deteção de PIMs num sistema de apoio à decisão clínica - que será, certamente, o futuro, neste mundo cada vez mais digital.

Bibliografia

2023 AMERICAN GERIATRICS SOCIETY BEERS CRITERIA®UPDATE EXPERT PANEL - American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**. . ISSN 15325415. 2023). doi: 10.1111/jgs.18372.

AIRES, Maria Eunice Marques Gomes Dos Reis *et al.* - ANÁLISE DO USO DE ANTIARRÍTMICOS POTENCIALMENTE INAPROPRIADOS EM IDOSOS HOSPITALIZADOS EM UMA UNIDADE CORONARIANA. **Revista de Ciências de Saúde Nova Esperança**. . ISSN 2317-7160. 20:1 (2022) 24–34. doi: 10.17695/rcsnevol20n1.

ALAGIAKRISHNAN, K. *et al.* - Utilization of computerized clinical decision support for potentially inappropriate medications. **Clinical Interventions in Aging**. 14:2019) 753–762.

ALAGIAKRISHNAN, Kannayiram *et al.* - Physicians' use of computerized clinical decision supports to improve medication management in the elderly – The Seniors Medication Alert and Review Technology intervention. **Clinical Interventions in Aging**. . ISSN 11781998. 11:2016) 73–81. doi: 10.2147/CIA.S94126.

ALEXOPOULOS, George S. *et al.* - Using Antipsychotic Agents in Older Patients. **J Clin Psychiatry**. 65:2 (2004) 5–20.

ALWHAIBI, Monira; BALKHI, Bander - Gender Differences in Potentially Inappropriate Medication Use among Older Adults. **Pharmaceuticals**. . ISSN 14248247. 16:6 (2023) 869. doi: 10.3390/ph16060869.

AMARI, Diana T. *et al.* - Falls, healthcare resources and costs in older adults with insomnia treated with zolpidem, trazodone, or benzodiazepines. **BMC Geriatrics**. . ISSN 14712318. 22:1 (2022). doi: 10.1186/s12877-022-03165-6.

AMERICAN GERIATRICS SOCIETY 2015 BEERS CRITERIA UPDATE EXPERT PANEL - American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for. **J Am Geriatr Soc**. 63:2015) 2227–2246. doi: 10.1111/jgs.13702.

ANDERSON, Geoffrey M.; BEERS, Mark H.; KERLUKE, Kerry - Auditing prescription practice using explicit criteria and computerized drug benefit claims data. **Journal of Evaluation in Clinical Practice**. 3:4 (1997) 283–294.

ANDRES, Tate M. *et al.* - Geriatric Pharmacology: An Update. **Anesthesiology Clinics**. . ISSN 22103538. 37:3 (2019) 475–492. doi: 10.1016/j.anclin.2019.04.007.

ANTONINI, Angelo *et al.* - Review A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. **www.thelancet.com/neurology**. 8:2009). doi: 10.1016/S1474.

AWAD, Abdelmoneim; AL-OTAIBI, Haya; AL-TAMIMI, Sara - Prescribing Practices in Geriatric Patients with Cardiovascular Diseases. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. . ISSN 16604601. 20:1 (2022). doi: 10.3390/ijerph20010766.

AWAD, Abdelmoneim; HANNA, Olivia - Potentially inappropriate medication use among geriatric patients in primary care setting: A cross-sectional study using the Beers, STOPP, FORTA and MAI criteria. **PLoS ONE**. . ISSN 19326203. 14:6 (2019). doi: 10.1371/journal.pone.0218174.

AXMON, Anna *et al.* - Demographic and diagnostic profiles of older people with intellectual disability and prescription of antipsychotics. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**. . ISSN 09337954. 54:8 (2019) 937–944. doi: 10.1007/s00127-019-01695-w.

BAHAT, Gulistan *et al.* - Explicit versus implicit evaluation to detect inappropriate medication use in geriatric outpatients. **Aging Male**. . ISSN 14730790. 23:3 (2018) 179–184. doi: 10.1080/13685538.2018.1464552.

BANDELOW, Borwin *et al.* - Efficacy of treatments for anxiety disorders: A meta-analysis. **International Clinical Psychopharmacology**. . ISSN 14735857. 30:4 (2015) 183–192. doi: 10.1097/YIC.0000000000000078.

BARDIA, Amit; WAI, Mabel; FONTES, Manuel L. - Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: An overview and perioperative implications. **Current Opinion in Anaesthesiology**. . ISSN 14736500. 32:1 (2019) 80–85. doi: 10.1097/ACO.0000000000000674.

BAUERSACHS, Rupert M. - Use of anticoagulants in elderly patients. **Thrombosis Research**. 129:2012) 107–115. doi: 10.1016/j.thromres.2011.09.013.

BEERS, Mark H. *et al.* - Explicit Criteria for Determining Inappropriate Medication Use in Nursing Home Residents. **Arch Intern Med**. 151:1991) 1825–1832.

BEERS, Mark H. *et al.* - Characteristics and Quality of Prescribing by Doctors Practicing in Nursing Homes. **J Am Geriatr SO**. 41:1993) 802–807.

BEERS, Mark H. - Explicit Criteria for Determining Potentially Inappropriate Medication Use by the Elderly An Update. **Arch Intern Med**. 157:1997) 15331–1536.

BEHLKE, Lauren M.; LENZE, Eric J.; CARNEY, Robert M. - The Cardiovascular Effects of Newer Antidepressants in Older Adults and Those With or At High Risk for Cardiovascular Diseases. **CNS Drugs**. . ISSN 11791934. 34:11 (2020) 1133–1147. doi: 10.1007/s40263-020-00763-z.

BELLARY, Srikanth; BARNETT, Anthony H. - SGLT2 inhibitors in older adults: overcoming the age barrier. **The Lancet Healthy Longevity**. . ISSN 2666-7568. 4:4 (2023) e127–e128. doi: 10.1016/S2666-7568(23)00039-9.

BEREZNIKI, Luke R. *et al.* - The risks of warfarin use in the elderly. **Expert Opinion on Drug Safety**. . ISSN 14740338. 5:3 (2006) 417–431. doi: 10.1517/14740338.5.3.417.

BOBROVA, Veera *et al.* - Identifying Potential Drug-Related Problems Among Geriatric Patients With Use of an Integrated Clinical Decision Support Tool. **Frontiers in Pharmacology**. . ISSN 16639812. 13:2022) 1–10. doi: 10.3389/fphar.2022.761787.

BOBROVA, Veera *et al.* - Identifying Potential Drug-Related Problems Among Geriatric Patients With Use of an Integrated Clinical Decision Support Tool. **Frontiers in Pharmacology**. . ISSN 16639812. 13:2022). doi: 10.3389/fphar.2022.761787.

BOWIE, Mark W.; SLATTUM, Patricia W. - Pharmacodynamics in Older Adults: A Review. **The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy**. 5:3 (2007) 263–303.

BRADLEY, Colin P. - Uncomfortable prescribing decisions: a critical incident study. **BMJ**. 304:February (1992) 294–296.

CACABELOS, Ramón - Parkinson's disease: From pathogenesis to pharmacogenomics. **International Journal of Molecular Sciences**. . ISSN 14220067. 18:3 (2017). doi: 10.3390/ijms18030551.

CANNON, Christopher P. *et al.* - Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. **New England Journal of Medicine**. . ISSN 0028-4793. 372:25 (2015) 2387–2397. doi: 10.1056/nejmoa1410489.

CHAPMAN, KA *et al.* - Exploring Primary Care Non-Attendance: A Study of Low-Income Patients. **J Prim Care Community Health**. 13:21 (2022).

CHEN, Rui Jun *et al.* - Comparative First-Line Effectiveness and Safety of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: A Multinational Cohort Study. **Hypertension**. . ISSN 15244563. 78:3 (2021) 591–603. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16667.

CHEN, Sean T.; PATEL, Manesh R. - Comparison of Anticoagulant Therapy for Atrial Fibrillation - Novel Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists. **Progress in Cardiovascular Diseases**. . ISSN 18731740. 60:4–5 (2018) 514–523. doi: 10.1016/j.pcad.2018.01.005.

CHERUBINI, Antonio *et al.* - The Persistent Exclusion of Older Patients From Ongoing Clinical Trials Regarding Heart Failure. **Arch Intern Med**. 171:6 (2011) 550–556.

CHEUNG, NC *et al.* - Efficacy and Safety of Megestrol in the Hospitalized Older Person. **Sr Care Pharm**. 37:7 (2022) 284–292.

CHRISTENSEN, Kaare *et al.* - Ageing populations: the challenges ahead. **The Lancet**. . ISSN 01406736. 374:9696 (2009) 1196–1208. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61460-4.

CIPRIANI, Andrea *et al.* - Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. **The Lancet**. . ISSN 1474547X. 391:10128 (2018) 1357–1366. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.

CLYNE, Barbara *et al.* - Electronic Prescribing and Other Forms of Technology to Reduce Inappropriate Medication Use and Polypharmacy in Older People: A Review of Current Evidence. **Clinics in Geriatric Medicine**. . ISSN 07490690. 28:2 (2012) 301–322. doi: 10.1016/j.cger.2012.01.009.

COHEN, Pieter A.; ZAKHAREVICH, Igor; GERONA, Roy - Presence of Piracetam in Cognitive Enhancement Dietary Supplements. **JAMA Internal Medicine**. . ISSN 21686114. 180:3 (2020) 458–459. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.5507.

COOK, Joan M. *et al.* - Physicians' perspectives on prescribing benzodiazepines for older adults: A qualitative study. **Journal of General Internal Medicine**. . ISSN 08848734. 22:3 (2007) 303–307. doi: 10.1007/s11606-006-0021-3.

CORTAJARENA GARCÍA, M. C. *et al.* - Antidepressivos en la tercera edad. **Semergen**. . ISSN 15788865. 42:7 (2016) 458–463. doi: 10.1016/j.semerng.2015.07.015.

CURTIN, Denis; GALLAGHER, Paul F.; MAHONY, Denis O. - Explicit criteria as clinical tools to minimize inappropriate medication use and its consequences. **Ther Adv Drug Saf** 2019,. 10:2019) 1–10. doi: 10.1177/2042098619829431.

CUSACK, Barry J. - Pharmacokinetics in older persons. **American Journal Geriatric Pharmacotherapy**. . ISSN 15435946. 2:4 (2004) 274–302. doi: 10.1016/j.amjopharm.2004.12.005.

DAS, Joe M.; ZITO, Patrick M. - **Nimodipine** [Em linha]. [S.l.] : StatPearls [Internet], 2023 [Consult. 5 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534870/>>.

DASHTBAN, M.; LI, Weizi - Predicting non-attendance in hospital outpatient appointments using deep learning approach. **Health Systems**. . ISSN 20476973. 11:3 (2022) 189–210. doi: 10.1080/20476965.2021.1924085.

DENEER, Vera H. M.; HEMEL, Norbert M. VAN - Is Antiarrhythmic Treatment in the Elderly Different? A Review of the Specific Changes. **Drugs Aging**. 28:8 (2011) 617–633.

DESHPANDE, Sanjay; WANN, L. Samuel - Aspirin in Atrial Fibrillation The Clot Thickens*. **Journal of the American College of Cardiology**. 67:25 (2016).

DIMITROW, Maarit S. *et al.* - Comparison of prescribing criteria to evaluate the appropriateness of drug treatment in individuals aged 65 and older: A systematic review. **Journal of the American**

Geriatrics Society. . ISSN 00028614. 59:8 (2011) 1521–1530. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03497.x.

DRUSCH, Solène *et al.* - Decreasing trends in potentially inappropriate medications in older people: a nationwide repeated cross-sectional study. **BMC Geriatrics**. . ISSN 14712318. 21:1 (2021). doi: 10.1186/s12877-021-02568-1.

DUERDEN, Martin; AVERY, Tony; PAYNE, Rupert - Polypharmacy and medicines optimisation Making it safe and sound. 2013).

ELDESOKY, Ehab S. - Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Crisis in the Elderly. **American Journal of Therapeutics**. 498:2007) 488–498.

ELMSTÅHL, Sölve; LINDER, Henrik - Polypharmacy and Inappropriate Drug Use among Older People - a Systematic Review. **Healthy Aging & Clinical Care in the Elderly**. 5:2013) 1–8. doi: 10.4137/hacce.s11173.

ELSEVIERS, Monique M.; STICHELE, Robert R.; BORTEL, Luc - Quality of prescribing in belgian nursing homes: An electronic assessment of the medication chart. **International Journal for Quality in Health Care**. . ISSN 13534505. 26:1 (2014) 93–99. doi: 10.1093/intqhc/mzt089.

FAGIOLINI, Andrea *et al.* - A randomized, double-blind study comparing the efficacy and safety of trazodone once-a-day and venlafaxine extended-release for the treatment of patients with major depressive disorder. **International Clinical Psychopharmacology**. . ISSN 14735857. 35:3 (2020) 137–146. doi: 10.1097/YIC.0000000000000304.

FARRALL, Andrew J.; WARDLAW, Joanna M. - Blood-brain barrier: Ageing and microvascular disease - systematic review and meta-analysis. **Neurobiology of Aging**. . ISSN 01974580. 30:3 (2009) 337–352. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.07.015.

FICK, Donna M. *et al.* - Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. **Arch Intern Med**. 163:2003) 2716–2724.

FILIPPATOS, Theodosios D. *et al.* - Hyponatremia in the elderly: Challenges and solutions. **Clinical Interventions in Aging**. . ISSN 11781998. 12:2017) 1957–1965. doi: 10.2147/CIA.S138535.

FINKEL, Sanford - Pharmacology of Antipsychotics in the Elderly: A Focus on Atypicals. **JAGS**. 2004) 52–65.

FLICKER, Leon; GRIMLEY EVANS, John - Piracetam for dementia or cognitive impairment. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. . ISSN 14651858. 2012:2 (2004). doi: 10.1002/14651858.CD001011.

FOLCH, Jaume *et al.* - Memantine for the treatment of dementia: A review on its current and future applications. **Journal of Alzheimer's Disease**. . ISSN 18758908. 62:3 (2018) 1223–1240. doi: 10.3233/JAD-170672.

FRIED, Terri R. *et al.* - Effect of the Tool to Reduce Inappropriate Medications on Medication Communication and Deprescribing. **Journal of the American Geriatrics Society**. . ISSN 15325415. 65:10 (2017) 2265–2271. doi: 10.1111/jgs.15042.

FRISHMAN, William H.; ARONOW, Wilbert S. - Pharmacology of Antiarrhythmic Drugs in Elderly Patients. **Clinics in Geriatric Medicine**. . ISSN 07490690. 28:4 (2012) 575–615. doi: 10.1016/j.cger.2012.07.001.

GARERI, Pietro *et al.* - Use of atypical antipsychotics in the elderly: A clinical review. **Clinical Interventions in Aging**. . ISSN 11781998. 9:2014) 1363–1373. doi: 10.2147/CIA.S63942.

GERLACH, Lauren B.; WIECHERS, Ilse R.; MAUST, Donovan T. - Prescription Benzodiazepine Use among Older Adults: A Critical Review. **Harvard Review of Psychiatry**. . ISSN 14657309. 26:5 (2018) 264–273. doi: 10.1097/HRP.000000000000190.

GIUSEPPE, Cocco; PAUL, Jerie; HANS-ULRICH, Iselin - Use of nitrates in ischemic heart disease. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**. . ISSN 17447666. 16:11 (2015) 1567–1572. doi: 10.1517/14656566.2015.1052742.

GNJIDIC, Danijela *et al.* - Deprescribing Trials: Methods to Reduce Polypharmacy and the Impact on Prescribing and Clinical Outcomes. **Clinics in Geriatric Medicine**. . ISSN 07490690. 28:2 (2012) 237–253. doi: 10.1016/j.cger.2012.01.006.

GOLD SCIENCE COMMITTEE - **Global initiative for chronic obstructive lung disease global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023 Report)** [Em linha] Disponível em WWW:<URL:www.goldcopd.org>.

GONZALEZ, Jodi M.; THOMPSON, Peter M.; MOORE, Troy A. - Review of the safety, efficacy, and side effect profile of asenapine in the treatment of bipolar I disorder. **Patient Preference and Adherence**. . ISSN 1177889X. 5:2011) 333–341. doi: 10.2147/PPA.S10968.

GOULD, Rebecca L. *et al.* - Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomised controlled trials. **The British Journal of Psychiatry**. . ISSN 0007-1250. 204:2 (2014) 98–107. doi: DOI: 10.1192/bjp.bp.113.126003.

GRABER, Mark L.; BYRNE, Colene; JOHNSTON, Doug - The impact of electronic health records on diagnosis. **Diagnosis**. . ISSN 2194802X. 4:4 (2017) 211–223. doi: 10.1515/dx-2017-0012.

- GREENBERG, Sherry A. - The 2019 American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. **The Hartford Institute for Geriatric Nursing, New York University Rory Meyers College of Nursing**. 16 (2019). doi: 10.1111/jgs.15767.
- GURWITZ, Jerry H. *et al.* - Incidence and Preventability of in the Ambulatory Setting. 289:9 (2003) 1107–1116.
- GURWITZ, Jerry H. *et al.* - Effect of computerized provider order entry with clinical decision support on adverse drug events in the long-term care setting. **Journal of the American Geriatrics Society**. . ISSN 00028614. 56:12 (2008) 2225–2233. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.02004.x.
- HANLON, Joseph T. *et al.* - A Method for Assessing Drug Therapy Appropriateness. **J Clin Epidemiol**. 45:10 (1992) 1045–1051.
- HANYU, Haruo *et al.* - Nilvadipine prevents cognitive decline of patients with mild cognitive impairment. **International Journal of Geriatric Psychiatry**. . ISSN 08856230. 22:12 (2007) 1264–1266. doi: 10.1002/gps.1851.
- HATFIELD, Jess; SAAD, Saadeddine; HOUSEWRIGHT, Chad - Dietary supplements and bleeding. **Baylor University Medical Center Proceedings**. . ISSN 15253252. 35:6 (2022) 802–807. doi: 10.1080/08998280.2022.2121575.
- HE, Dan *et al.* - Potentially inappropriate medications in Chinese older adults: a comparison of two updated Beers criteria. **International Journal of Clinical Pharmacy**. . ISSN 22107711. 43:1 (2021) 229–235. doi: 10.1007/s11096-020-01139-5.
- HEDNA, Khedidja; HAKKARAINEN, Katja M.; GYLLENSTEN, Hanna - Potentially inappropriate prescribing and adverse drug reactions in the elderly: a population-based study. **Eur J Clin Pharmacol**. 71:2015) 1525–1533. doi: 10.1007/s00228-015-1950-8.
- HILL-TAYLOR, B. *et al.* - Application of the STOPP / START criteria : a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults , and evidence of clinical , humanistic and economic impact. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**. 38:iv (2013) 360–372. doi: 10.1111/jcpt.12059.
- HINDRICKS, Gerhard *et al.* - 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). **European Heart Journal**. . ISSN 15229645. 42:5 (2021) 373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- HORODINSCHI, Ruxandra Nicoleta *et al.* - Treatment with statins in elderly patients. **Medicina (Lithuania)**. . ISSN 1010660X. 55:11 (2019). doi: 10.3390/medicina55110721.

HOWARD, Meredith L. *et al.* - Efficacy and Safety of Appetite-Stimulating Medications in the Inpatient Setting. **Annals of Pharmacotherapy**. . ISSN 15426270. 53:3 (2019) 261–267. doi: 10.1177/1060028018802816.

HSIA, Daniel S.; GROVE, Owen; CEFALU, William T. - An Update on SGLT2 Inhibitors for the Treatment of Diabetes Mellitus. 2017). doi: 10.1097/MED.

HULSHOF, Tessa A. *et al.* - The Mortality Risk of Conventional Antipsychotics in Elderly Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. **Journal of the American Medical Directors Association**. . ISSN 15389375. 16:10 (2015) 817–824. doi: 10.1016/j.jamda.2015.03.015.

HUTCHISON, Lisa C.; O'BRIEN, Catherine E. - Changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly patient. **Journal of Pharmacy Practice**. . ISSN 15311937. 20:1 (2007) 4–12. doi: 10.1177/0897190007304657.

INSTITUTO NACIONAL DE ESTATÍSTICA - **Projeções de População Residente 2018-2080**

INSTITUTO NACIONAL DE ESTATÍSTICA - **Recenseamento da população e habitação - Censos 2021** [Em linha], atual. 23 nov. 2022. [Consult. 10 jul. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://tabulador.ine.pt/indicador/?id=0011609>.

INSTITUTO NACIONAL DE ESTATÍSTICA - **Estatísticas Demográficas - 2021** [Em linha] Disponível em WWW:<URL:www.ine.pt>. ISBN 9789892505350.

INSTITUTO NACIONAL DE ESTATÍSTICA - **Causas de Morte 2021** [Em linha], atual. 16 mai. 2023. [Consult. 29 jul. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=594417880&DESTAQUESmodo=2>.

ISOLA, S. *et al.* - **Metoclopramide** [Em linha]. [S.l.] : Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023, atual. jan. 2023. [Consult. 18 jul. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519517/>.

JANKA, H. U. - Insulin therapy in elderly patients with type 2 diabetes: The role of insulin glargine. **Diabetes, Obesity and Metabolism**. . ISSN 14631326. 10:SUPPL.2 (2008) 35–41. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00843.x.

JANSEN, Paul A. F.; BROUWERS, Jacobus R. B. J. - Clinical Pharmacology in Old Persons. **Scientifica**. 2012:2012) 1–17. doi: 10.6064/2012/723678.

JANSEN, Sandra Lynn *et al.* - Melatonin for the treatment of dementia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. . ISSN 14651858. 2011:3 (2006). doi: 10.1002/14651858.CD003802.pub3.

- JOSHI, Yash B. *et al.* - Anticholinergic Medication Burden-Associated Cognitive Impairment in Schizophrenia. **The American journal of psychiatry**. . ISSN 15357228. 178:9 (2021) 838–847. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20081212.
- JOST, Wolfgang H. - A critical appraisal of MAO-B inhibitors in the treatment of Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission**. . ISSN 14351463. 129:5–6 (2022) 723–736. doi: 10.1007/s00702-022-02465-w.
- KANDIAH, Nagaendran *et al.* - Treatment of dementia and mild cognitive impairment with or without cerebrovascular disease: Expert consensus on the use of Ginkgo biloba extract, EGb 761®. **CNS Neuroscience and Therapeutics**. . ISSN 17555949. 25:2 (2019) 288–298. doi: 10.1111/cns.13095.
- KANNO, Takeshi; MOAYYEDI, Paul - Proton Pump Inhibitors in the Elderly, Balancing Risk and Benefit: an Age-Old Problem. **Current Gastroenterology Reports**. . ISSN 1534312X. 21:12 (2019). doi: 10.1007/s11894-019-0732-3.
- KAUFMAN, Gerri - Polypharmacy in older adults. **Nursing Standard**. 25:38 (2011) 49–55.
- KAUFMANN, Carole P. *et al.* - Inappropriate prescribing: a systematic overview of published assessment tools. **Eur J Clin Pharmacol**. 2014). doi: 10.1007/s00228-013-1575-8.
- KHOUZAM, Hani Raoul - A review of trazodone use in psychiatric and medical conditions. **Postgraduate Medicine**. . ISSN 19419260. 129:1 (2017) 140–148. doi: 10.1080/00325481.2017.1249265.
- KHOW, Sok *et al.* - Diuretic-Associated Electrolyte Disorders in the Elderly: Risk Factors, Impact, Management and Prevention. **Current Drug Safety**. 9:2014) 2–15.
- KING, Deborah S. *et al.* - Cognitive Impairment Associated with Atorvastatin and Simvastatin. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**. . ISSN 0277-0008. 23:12 (2003) 1663–1667. doi: <https://doi.org/10.1592/phco.23.15.1663.3.1953>.
- KING, Ebony *et al.* - Potentially Inappropriate Medication Use among Underserved Older Latino Adults. **Journal of Clinical Medicine**. . ISSN 20770383. 12:9 (2023). doi: 10.3390/jcm12093067.
- KISHI, Taro *et al.* - Memantine for Alzheimer's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of Alzheimer's Disease**. . ISSN 18758908. 60:2 (2017) 401–425. doi: 10.3233/JAD-170424.
- KISHI, Taro *et al.* - Antidepressants for the treatment of adults with major depressive disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis. **Molecular Psychiatry**. . ISSN 14765578. 28:1 (2023) 402–409. doi: 10.1038/s41380-022-01824-z.
- KLOTZ, Ulrich - Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. **Drug Metabolism Reviews**. . ISSN 03602532. 41:2 (2009) 67–76. doi: 10.1080/03602530902722679.

KOMIYA, Hitoshi *et al.* - Factors associated with polypharmacy in elderly home-care patients. **Geriatrics & Gerontology International**. 2017) 1–9. doi: 10.1111/ggi.13132.

KOSTELNIK, Adam; CEGAN, Alexander; POHANKA, Miroslav - Anti-Parkinson Drug Biperiden Inhibits Enzyme Acetylcholinesterase. **BioMed Research International**. . ISSN 23146141. 2017:2017). doi: 10.1155/2017/2532764.

KOSTIKAS, Konstantinos; CLEMENS, Andreas; PATALANO, Francesco - The asthma–COPD overlap syndrome: Do we really need another syndrome in the already complex matrix of airway disease? **International Journal of COPD**. . ISSN 11782005. 11:1 (2016) 1297–1306. doi: 10.2147/COPD.S107307.

KRÜGER, Caroline *et al.* - Comparison of FORTA, PRISCUS and EU(7)-PIM lists on identifying potentially inappropriate medication and its impact on cognitive function in multimorbid elderly German people in primary care: A multicentre observational study. **BMJ Open**. . ISSN 20446055. 11:9 (2021). doi: 10.1136/bmjopen-2021-050344.

KUHN-THIEL, Alexandra M. *et al.* - Consensus Validation of the FORTA (Fit FOR The Aged) List: A Clinical Tool for Increasing the Appropriateness of Pharmacotherapy in the Elderly. **Drugs Aging**. 31:2014) 131–140. doi: 10.1007/s40266-013-0146-0.

KULKARNI, Anandita *et al.* - **Older Adults and Hypertension: Beyond the 2017 Guideline for Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults** [Em linha], atual. 2020. [Consult. 23 jul. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/02/26/06/24/older-adults-and-hypertension>.

LAINER, Miriam; MANN, Eva; SÖNNICHSEN, Andreas - Information technology interventions to improve medication safety in primary care: A systematic review. **International Journal for Quality in Health Care**. . ISSN 13534505. 25:5 (2013) 590–598. doi: 10.1093/intqhc/mzt043.

LAVRADOR, Marta *et al.* - Consequences of ignoring patient diagnoses when using the 2015 Updated Beers Criteria. **International Journal of Clinical Pharmacy**. . ISSN 2210-7711. 2019). doi: 10.1007/s11096-019-00828-0.

LIMA, Antonio *et al.* - Evidence for deprescription in primary care through an umbrella review. **BMC Family Practice**. . ISSN 14712296. 21:1 (2020). doi: 10.1186/s12875-020-01166-1.

LINDBLAD, Adrienne J. *et al.* - Antidepressants in the elderly Clinical question. **Canadian Family Physician | Le Médecin de famille canadien** }. 65:2019).

LÓPEZ-PELAYO, Hugo *et al.* - Call for action: Benzodiazepine prescription prevalence analysis shows off-label prescription in one in eleven citizens. **European Addiction Research**. . ISSN 14219891. 25:6 (2019) 320–329. doi: 10.1159/000502518.

- LOPEZ-RODRIGUEZ, Juan A. *et al.* - Potentially inappropriate prescriptions according to explicit and implicit criteria in patients with multimorbidity and polypharmacy. MULTIPAP: A cross-sectional study. **PLoS ONE**. . ISSN 19326203. 15:8 (2020) 1–20. doi: 10.1371/journal.pone.0237186.
- LUCCHETTI, Giancarlo; LUCCHETTI, Alessandra L. G. - Inappropriate prescribing in older persons : A systematic review of medications available in different criteria. **Archives of Gerontology and Geriatrics**. . ISSN 0167-4943. 68:2017) 55–61. doi: 10.1016/j.archger.2016.09.003.
- LUCCHETTI, Giancarlo; LUCCHETTI, Alessandra L. G. - Inappropriate prescribing in older persons: A systematic review of medications available in different criteria. **Archives of Gerontology and Geriatrics**. . ISSN 18726976. 68:2017) 55–61. doi: 10.1016/j.archger.2016.09.003.
- LUNATI, Maria Elena *et al.* - SGLT2-inhibitors are effective and safe in the elderly: The SOLD study. **Pharmacological Research**. . ISSN 1043-6618. 183:2022) 106396. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106396>.
- MA, Zhuo *et al.* - Comparison of three criteria for potentially inappropriate medications in chinese older adults. **Clinical Interventions in Aging**. . ISSN 11781998. 14:2019) 65–72. doi: 10.2147/CIA.S190983.
- MACH, François *et al.* - 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). **European Heart Journal**. . ISSN 0195-668X. 41:1 (2020) 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- MACÍAS SAINT-GERONS, Diego *et al.* - Trazodone utilization among the elderly in Spain. A population based study. **Revista de Psiquiatria y Salud Mental**. . ISSN 19894600. 11:4 (2018) 208–215. doi: 10.1016/j.rpsm.2016.11.003.
- MAHADY, Suzanne E. *et al.* - Major GI bleeding in older persons using aspirin: Incidence and risk factors in the ASPREE randomised controlled trial. **Gut**. . ISSN 14683288. 70:4 (2021) 717–724. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321585.
- MAIR, Alpana *et al.* - **Polypharmacy Management by 2030: a patient safety challenge**. 2. ed. Coimbra : The SIMPATHY Consortium, 2017. ISBN 9789892076744.
- MAKHMUDOVA, Umidakhon *et al.* - Lipid lowering in patients 75 years and older. **World Journal of Cardiology**. . ISSN 19498462. 13:10 (2021) 526–532. doi: 10.4330/wjc.v13.i10.526.
- MANGIN, Dee *et al.* - International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy (IGRIMUP): Position Statement and 10 Recommendations for Action. **Drugs and Aging**. . ISSN 11791969. 35:7 (2018) 575–587. doi: 10.1007/s40266-018-0554-2.

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 (2003) 6–14. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x.

MANNUCCI, Edoardo *et al.* - The use of insulin in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**. . ISSN 14656566. 12:18 (2011) 2865–2881. doi: 10.1517/14656566.2011.633512.

MARKOTA, Matej *et al.* - Benzodiazepine Use in Older Adults: Dangers, Management, and Alternative Therapies. **Mayo Clinic Proceedings**. . ISSN 19425546. 91:11 (2016) 1632–1639. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.07.024.

MARMOL, Sarah *et al.* - Amantadine Revisited: A Contender for Initial Treatment in Parkinson's Disease? **CNS Drugs**. 35:11 (2021) 1141–1152.

MARTO, JP *et al.* - Drugs Associated With Ischemic Stroke: A Review for Clinicians. **Stroke**. 52:10 (2021) 646–659.

MASCLEE, Gwen M. C.; STURKENBOOM, Miriam C. J. M.; KUIPERS, Ernst J. - A benefit-risk assessment of the use of proton pump inhibitors in the elderly. **Drugs and Aging**. . ISSN 11791969. 31:4 (2014) 263–282. doi: 10.1007/s40266-014-0166-4.

MASNOON, Nashwa *et al.* - What is polypharmacy? A systematic review of definitions. **BMC Geriatrics**. 17:230 (2017) 1–10. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2.

MCDONAGH, Theresa A. *et al.* - 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. **European Heart Journal**. . ISSN 15229645. 42:36 (2021) 3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.

MCMILLAN, Sara S.; KING, Michelle; TULLY, Mary P. - How to use the nominal group and Delphi techniques. **International Journal of Clinical Pharmacy**. . ISSN 2210-7711. 2016). doi: 10.1007/s11096-016-0257-x.

MCSHANE, Rupert *et al.* - Memantine for dementia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. . ISSN 14651858. 2019:3 (2019) 1–446. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub6.

MEI, Nan *et al.* - Review of Ginkgo biloba-induced toxicity, from experimental studies to human case reports. **Journal of Environmental Science and Health - Part C Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews**. . ISSN 15324095. 35:1 (2017) 1–28. doi: 10.1080/10590501.2016.1278298.

MIDÃO, Luís *et al.* - Polypharmacy prevalence among older adults based on the Survey of Health, Aging and Retirement in Europe. **Archives of Gerontology and Geriatrics**. . ISSN 0167-4943. 2018). doi: 10.1016/j.archger.2018.06.018.

- MIDÃO, Luís *et al.* - Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. **Archives of Gerontology and Geriatrics**. . ISSN 18726976. 78:2018) 213–220. doi: 10.1016/j.archger.2018.06.018.
- MISHRA, Prabhaker *et al.* - Descriptive statistics and normality tests for statistical data. **Annals of Cardiac Anaesthesia**. . ISSN 09745181. 22:1 (2019) 67–72. doi: 10.4103/aca.ACA_157_18.
- MITCHELL, Emma; WALKER, Richard - Global ageing: Successes, challenges and opportunities. **British Journal of Hospital Medicine**. . ISSN 17597390. 81:2 (2020) 1–9. doi: 10.12968/hmed.2019.0377.
- MO, Li *et al.* - Patients aged 80 years or older are encountered more potentially inappropriate medication use. **Chinese Medical Journal**. . ISSN 03666999. 129:1 (2016) 22–27. doi: 10.4103/0366-6999.172558.
- MOLINA-LINDE, J. M. *et al.* - Aplicabilidad de los métodos de consenso en la artroscopia de cadera: revisión sistemática. **Revista Española de Artroscopia y Cirugía Articular**. 29:3 (2022) 167–177.
- MONAMI, Matteo; ALEFFI, Sara - Hyperglycemia, hypoglycemia and glycemic variability in the elderly: A fatal triad? **Monaldi Archives for Chest Disease - Cardiac Series**. . ISSN 24651028. 84:1–2 (2015). doi: 10.4081/monaldi.2015.726.
- MONTEIRO, Cristina *et al.* - Medication evaluation in Portuguese elderly patients according to beers, stopp/start criteria and EU(7)-PIM list – an exploratory study. **Patient Preference and Adherence**. . ISSN 1177889X. 14:2020) 795–802. doi: 10.2147/PPA.S247013.
- MONTEIRO, Luís *et al.* - Reducing potentially inappropriate prescriptions for older patients using computerized decision support tools: Systematic review. **Journal of Medical Internet Research**. . ISSN 14388871. 21:11 (2019). doi: 10.2196/15385.
- MORGAN, Steven G. *et al.* - Sex differences in the risk of receiving potentially inappropriate prescriptions among older adults. **Age and Ageing**. . ISSN 14682834. 45:4 (2016) 535–542. doi: 10.1093/ageing/afw074.
- MORIN, Lucas *et al.* - Prevalence of Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Living in Nursing Homes: A Systematic Review. **Journal of the American Medical Directors Association**. . ISSN 1525-8610. 17:9 (2016) 862.e1-862.e9. doi: 10.1016/j.jamda.2016.06.011.
- MORTAZAVI, Seyede Salehe *et al.* - De fining polypharmacy in the elderly: a systematic review protocol. **BMJ Open**. 2016) 1–4. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010989.
- MOTTER, Fabiane Raquel *et al.* - Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. **European Journal of Clinical Pharmacology**. 74:2018) 679–700.

NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES - **Parkinson Disease Agents**. [S.l.] : LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury, 2021

NG, Brendan J.; COUTEUR, David G. LE; HILMER, Sarah N. - Deprescribing Benzodiazepines in Older Patients: Impact of Interventions Targeting Physicians, Pharmacists, and Patients. **Drugs & Aging**. . ISSN 1179-1969. 35:6 (2018) 493–521. doi: 10.1007/s40266-018-0544-4.

NIEHOFF, Kristina M. *et al.* - Development of the Tool to Reduce Inappropriate Medications (TRIM): A Clinical Decision Support System to Improve Medication Prescribing for Older Adults. **Pharmacotherapy**. . ISSN 18759114. 36:6 (2016) 694–701. doi: 10.1002/phar.1751.

NIMMRICH, V.; ECKERT, A. - Calcium channel blockers and dementia. **British Journal of Pharmacology**. . ISSN 00071188. 169:6 (2013) 1203–1210. doi: 10.1111/bph.12240.

NØRGAARD, A. *et al.* - Effect of antipsychotics on mortality risk in patients with dementia with and without comorbidities. **J Am Geriatr Soc**. 70:4 (2022) 1169–1179.

NORMAN, Trevor R.; OLVER, James S. - Agomelatine for depression: expanding the horizons? **Expert Opinion on Pharmacotherapy**. . ISSN 17447666. 20:6 (2019) 647–656. doi: 10.1080/14656566.2019.1574747.

OLIVEIRA, Márcio Galvão *et al.* - A comparison of the Beers and STOPP criteria for identifying the use of potentially inappropriate medications among elderly patients in primary care. **Journal of Evaluation in Clinical Practice**. . ISSN 13652753. 21:2 (2015) 320–325. doi: 10.1111/jep.12319.

OLMASTRONI, Elena *et al.* - Statin use and risk of dementia or Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **European Journal of Preventive Cardiology**. . ISSN 20474881. 29:5 (2022) 804–814. doi: 10.1093/eurjpc/zwab208.

PAN, Kuo-Li *et al.* - Effects of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J Am Heart Assoc**. 2017) 1–13. doi: 10.1161/JAHA.117.

PANTONI, Leonardo *et al.* - Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a subgroup analysis of the Scandinavian Multi-Infarct Dementia Trial. **Journal of the Neurological Sciences**. 175:2000) 124–134.

PARTRIDGE, Linda; DEELEN, Joris; SLAGBOOM, P. Eline - Facing up to the global challenges of ageing. **Nature**. . ISSN 14764687. 561:7721 (2018) 45–56. doi: 10.1038/s41586-018-0457-8.

PATEL, D.; STEINBERG, J.; PATEL, P. - Insomnia in the Elderly: A Review. **Journal of Clinical Sleep Medicine**. 14:6 (2018) 1017–1024.

- PATOCKA, Jiri *et al.* - Digoxin: Pharmacology and toxicology—A review. **Environmental Toxicology and Pharmacology**. . ISSN 18727077. 79:2020). doi: 10.1016/j.etap.2020.103400.
- PAZAN, Farhad *et al.* - The FORTA (Fit fOR The Aged) List 2015: Update of a Validated Clinical Tool for Improved Pharmacotherapy in the Elderly. **Drugs & Aging**. . ISSN 1179-1969. 2016). doi: 10.1007/s40266-016-0371-4.
- PAZAN, Farhad *et al.* - The EURO-FORTA (Fit fOR The Aged) List : International Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. **Drugs & Aging**. . ISSN 1179-1969. 2018). doi: 10.1007/s40266-017-0514-2.
- PAZAN, Farhad *et al.* - The U. S.-FORTA (Fit fOR The Aged) List: Consensus Validation of a Clinical Tool to Improve Drug Therapy in Older Adults. **JAMDA**. 2019) 1.e1-1.e5. doi: 10.1016/j.jamda.2019.07.023.
- PAZAN, Farhad *et al.* - The FORTA (Fit fOR The Aged) List 2018: Third Version of a Validated Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. **Drugs & Aging**. 2019). doi: 10.1007/s40266-019-00669-6.
- PAZAN, Farhad *et al.* - The FORTA (Fit fOR The Aged) List 2021: Fourth Version of a Validated Clinical Aid for Improved Pharmacotherapy in Older Adults. **Drugs & Aging**. . ISSN 1179-1969. 39:2022) 245–247. doi: 10.1007/s40266-022-00922-5.
- PAZAN, Farhad *et al.* - The EURO-FORTA (Fit fOR The Aged) List Version 2: Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Pharmacotherapy in Older Adults. **Drugs and Aging**. . ISSN 11791969. 40:5 (2023) 417–426. doi: 10.1007/s40266-023-01024-6.
- PAZAN, Farhad; KATHER, Jonathan; WEHLING, Martin - A systematic review and novel classification of listing tools to improve medication in older people. **European Journal of Clinical Pharmacology**. 2019).
- PAZAN, Farhad; WEHLING, Martin - Polypharmacy in older adults : a narrative review of definitions , epidemiology and consequences. **European Geriatric Medicine**. . ISSN 1878-7657. 2021). doi: 10.1007/s41999-021-00479-3.
- PEDROSO-REMELE, Mariana *et al.* - Poly medication and its association with individual factors in Portuguese older adults—a cross-sectional study. **Porto Biomedical Journal**. 7:3 (2022) e174. doi: 10.1097/j.pbj.000000000000174.
- PEREIRA, Karine Gonçalves *et al.* - Polypharmacy among the elderly : a population-based study. **REV BRAS EPIDEMIOL**. 20:2 (2017) 335–344. doi: 10.1590/1980-5497201700020013.
- PEREIRA, Valeska M. *et al.* - Bupropion in the depression-related sexual dysfunction: a systematic review. **CNS Neurol Disord Drug Targets**. 13:6 (2014) 1079–1088.

PEREZ-LLORET, Santiago; RASCOL, Olivier - Efficacy and safety of amantadine for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia. **Journal of Neural Transmission**. . ISSN 14351463. 125:8 (2018) 1237–1250. doi: 10.1007/s00702-018-1869-1.

PINTO, I. C.; PEREIRA, F.; MATEOS-CAMPOS, R. - Polypharmacy and potentially inappropriate medication in elderly of Northern Portugal. **Clinical Therapeutics**. . ISSN 01492918. 37:8 (2015) e100–e101. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.05.288.

POND, Susan M.; TOZER, Thomas N. - First-Pass Elimination Basic Concepts and Clinical Consequences. **Clinical Pharmacokinetics**. . ISSN 11791926. 9:1 (1984) 1–25. doi: 10.2165/00003088-198409010-00001.

POOLE, Phillippa; SATHANANTHAN, Kavin; FORTESCUE, Rebecca - Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. . ISSN 14651858. 2019:5 (2019). doi: 10.1002/14651858.CD001287.pub6.

PORDATA - **Indicadores de envelhecimento segundo os Censos** [Em linha], atual. 2021. Disponível em WWW:<URL:https://www.pordata.pt/portugal/indicadores+de+envelhecimento+segundo+os+censos-525-3736>.

PORDATA - **Indicadores de fecundidade: Índice sintético de fecundidade e taxa bruta de reprodução** [Em linha], atual. 2021. Disponível em WWW:<URL:https://www.pordata.pt/portugal/indicadores+de+fecundidade+indice+sintetico+de+fecundidade+e+taxa+bruta+de+reproducao-416-2468>.

POUDEL, Arjun *et al.* - Algorithm of medication review in frail older people: Focus on minimizing the use of high-risk medications. **Geriatrics and Gerontology International**. . ISSN 14470594. 16:9 (2015) 1002–1013. doi: 10.1111/ggi.12589.

PRASERT, Vanida *et al.* - Effect of a computerized decision support system on potentially inappropriate medication prescriptions for elderly patients in Thailand. **Journal of Evaluation in Clinical Practice**. . ISSN 13652753. 25:3 (2019) 514–520. doi: 10.1111/jep.13065.

RABER, Inbar *et al.* - The rise and fall of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. **www.thelancet.com**. 393:2019).

RAIMUNDO, Miguel - **Medicação Potencialmente Inapropriada no Idoso: Um Update**. [S.l.] : Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Set. 2020

RAVID, M.; RAVID, D. - ACE Inhibitors in Elderly Patients with Hypertension Special Considerations. **Drugs & Aging**. 8:1 (1996) 29–37.

REED, Mirembe; KERNDT, Connor C.; NICOLAS, Diala - **Ivabradine** [Em linha]. [S.l.] : StatPearls [Internet], 2023 [Consult. 4 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507783/#article-41577.s8>.

RENOM-GUITERAS, Anna; MEYER, Gabriele; THÜRMAN, Petra A. - The EU (7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. **Eur J Clin Pharmacol.** 7 (2015). doi: 10.1007/s00228-015-1860-9.

RIBEIRO, Andréia Queiroz *et al.* - Qualidade do uso de medicamentos por idosos: uma revisão dos métodos de avaliação disponíveis. **Ciência & Saúde Coletiva.** 10:4 (2005) 1037–1045. doi: 10.1590/s1413-81232005000400026.

RICHETTE, Pascal; FRAZIER, Aline; BARDIN, Thomas - Pharmacokinetics considerations for gout treatments. **Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology.** . ISSN 17447607. 10:7 (2014) 949–957. doi: 10.1517/17425255.2014.915027.

ROBERT-EBADI, Helia; GAL, Grégoire LE; RIGHINI, Marc - **Use of anticoagulants in elderly patients: practical recommendations**

ROGERO-BLANCO, Eloisa *et al.* - Use of an electronic clinical decision support system in primary care to assess inappropriate polypharmacy in young seniors with multimorbidity: Observational, descriptive, cross-sectional study. **JMIR Medical Informatics.** . ISSN 22919694. 22:3 (2020). doi: 10.2196/14130.

ROUSH, George C.; KAUR, Ramdeep; ERNST, Michael E. - Diuretics: A review and update. **Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics.** . ISSN 10742484. 19:1 (2014) 5–13. doi: 10.1177/1074248413497257.

ROUX, Barbara *et al.* - REview of potentially inappropriate MEDication pr[e]scribing in Seniors (REMEDIE[S]): French implicit and explicit criteria. **European Journal of Clinical Pharmacology.** . ISSN 14321041. 77:11 (2021) 1713–1724. doi: 10.1007/s00228-021-03145-6.

RUTHERFORD, Ole-Christian *et al.* - Comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for effectiveness and safety in atrial fibrillation; a nationwide cohort study. 2020). doi: 10.1093/ehjcvp/pvz086/5704776.

SALLEVELT, Bastiaan T. G. M. *et al.* - Frequency and Acceptance of Clinical Decision Support System-Generated STOPP/START Signals for Hospitalised Older Patients with Polypharmacy and Multimorbidity. **Drugs & Aging.** . ISSN 1170-229X. 39:1 (2022) 59–73. doi: 10.1007/s40266-021-00904-z.

SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE, Manuel *et al.* - Effect of obstructive sleep apnoea and its treatment with continuous positive airway pressure on the prevalence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome (ISAACC study): a randomised controlled trial. **The Lancet Respiratory Medicine.** . ISSN 22132619. 8:4 (2020) 359–367. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30271-1.

SANTOS, A. P. A. L. *et al.* - Conceptualizing and measuring potentially inappropriate drug therapy. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**. . ISSN 13652710. 40:2 (2015) 167–176. doi: 10.1111/jcpt.12246.

SAVAGE, Rosemary A. *et al.* - **Melatonin** [Em linha]. [S.l.] : StatPearls Publishing, 2022 [Consult. 1 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30521244/>.

SAVASKAN, Egemen *et al.* - Treatment effects of Ginkgo biloba extract EGb 761® on the spectrum of behavioral and psychological symptoms of dementia: Meta-analysis of randomized controlled trials. **International Psychogeriatrics**. . ISSN 1741203X. 30:3 (2018) 285–293. doi: 10.1017/S1041610217001892.

SCALESE, Michael J.; SALVATORE, Dominick J. - Role of Digoxin in Atrial Fibrillation. **Journal of Pharmacy Practice**. . ISSN 15311937. 30:4 (2017) 434–440. doi: 10.1177/0897190016642361.

SCHEEN, AJ; PAQUOT, N.; BAUDUCEAU, B. - Le diabète du sujet âgé du défi épidémiologique à une approche personnalisée. **Rev Med Liège** . 69:5–6 (2014) 323–328.

SCHULZE WESTHOFF, Martin *et al.* - Potentially inappropriate medications according to PRISCUS list and FORTA (Fit fOR The Aged) classification in geriatric psychiatry: a cross-sectional study. **Journal of Neural Transmission**. . ISSN 14351463. 129:11 (2022) 1367–1375. doi: 10.1007/s00702-022-02541-1.

SCHULZE WESTHOFF, Martin *et al.* - Potentially inappropriate medications according to PRISCUS list and FORTA (Fit fOR The Aged) classification in geriatric psychiatry: a cross-sectional study. **Journal of Neural Transmission**. . ISSN 14351463. 129:11 (2022) 1367–1375. doi: 10.1007/s00702-022-02541-1.

SCOTT, Ian A. *et al.* - Using EMR-enabled computerized decision support systems to reduce prescribing of potentially inappropriate medications: a narrative review. **Therapeutic Advances in Drug Safety**. . ISSN 20420994. 9:9 (2018) 559–573. doi: 10.1177/2042098618784809.

SCRIABINE, A.; KERCKHOFF, W. VAN DEN - Pharmacology of Nimodipine A Review. **Annals of the New York Academy of Sciences**. 522:1 (1988) 698–706.

SHANMUGASUNDARAM, Madhan; ROUGH, Steven J.; ALPERT, Joseph S. - Dyslipidemia in the elderly: Should it be treated? **Clinical Cardiology**. . ISSN 01609289. 33:1 (2010) 4–9. doi: 10.1002/clc.20702.

SHARMA, Manvi *et al.* - Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in geriatric oncology. **Journal of Geriatric Oncology**. . ISSN 1879-4068. 2016) 1–8. doi: 10.1016/j.jgo.2016.07.010.

SIERRA, C. - Hypertension in older adults. **Hipertension y Riesgo Vascular**. . ISSN 19894805. 34:2017) 26–29. doi: 10.1016/S1889-1837(18)30072-2.

SILVERIO, Angelo *et al.* - Safety and efficacy of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. Systematic review and meta-analysis of 22 studies and 440,281 patients. 2019). doi: 10.1093/ehjcvp/pvz073/5674044.

SINGH, Sandeep Kumar *et al.* - Neuroprotective and Antioxidant Effect of Ginkgo biloba Extract Against AD and Other Neurological Disorders. **Neurotherapeutics**. . ISSN 18787479. 16:3 (2019) 666–674. doi: 10.1007/s13311-019-00767-8.

SOLARI, Francesca; VARACALLO, Matthew - **Low-Molecular-Weight Heparin (LMWH)** [Em linha]. [S.l.] : StatPearls [Internet]., 2022 [Consult. 4 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525957/>.

SOODI, Deepa; VANWORMER, Jeffrey J.; REZKALLA, Shereif H. - Aspirin in primary prevention of cardiovascular events. **Clinical Medicine and Research**. . ISSN 15546179. 18:2–3 (2020) 89–94. doi: 10.3121/cmr.2020.1548.

SPINEWINE, Anne *et al.* - Appropriateness of use of medicines in elderly inpatients: qualitative study. **BMJ**. 06:August (2005) 1–5. doi: 10.1136/bmj.38551.410012.06.

SPINEWINE, Anne *et al.* - Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? **Lancet**. 370:2007) 173–184.

STEGEMANN, Sven *et al.* - Geriatric drug therapy: Neglecting the inevitable majority. **Ageing Research Reviews**. . ISSN 1568-1637. 9:4 (2010) 384–398. doi: 10.1016/j.arr.2010.04.005.

STEINMAN, Michael A. *et al.* - How to Use the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria - A Guide for Patients, Clinicians, Health Systems, and Payors. **Journal of the American Geriatrics Society**. . ISSN 15325415. 63:12 (2015) e1–e7. doi: 10.1111/jgs.13701.

STRILCHUK, Larysa *et al.* - An overview of rosuvastatin/ezetimibe association for the treatment of hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**. . ISSN 17447666. 21:5 (2020) 531–539. doi: 10.1080/14656566.2020.1714028.

SUMSUZZMAN, Dewan Md *et al.* - Neurocognitive effects of melatonin treatment in healthy adults and individuals with Alzheimer’s disease and insomnia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**. . ISSN 18737528. 127:2021) 459–473. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.04.034.

SUN, Haiying *et al.* - **Drug efflux transporters in the CNS** [Em linha] Disponível em WWW:<URL:www.elsevier.com/locate/drugdeliv>.

TAMBLYN, Robyn *et al.* - A Randomized Trial of the Effectiveness of On-demand versus Computer-triggered Drug Decision Support in Primary Care. **Journal of the American Medical Informatics Association**. . ISSN 10675027. 15:4 (2008) 430–438. doi: 10.1197/jamia.M2606.

TAN, Yu Yan; JENNER, Peter; CHEN, Sheng Di - Monoamine Oxidase-B Inhibitors for the Treatment of Parkinson's Disease: Past, Present, and Future. **Journal of Parkinson's Disease**. . ISSN 1877718X. 12:2 (2022) 477–493. doi: 10.3233/JPD-212976.

TANG, Jing *et al.* - A combination of Beers and STOPP criteria better detects potentially inappropriate medications use among older hospitalized patients with chronic diseases and polypharmacy: a multicenter cross-sectional study. **BMC Geriatrics**. . ISSN 14712318. 23:1 (2023). doi: 10.1186/s12877-023-03743-2.

TANNENBAUM, Cara *et al.* - Reduction of Inappropriate Benzodiazepine Prescriptions Among Older Adults Through Direct Patient Education: The EMPOWER Cluster Randomized Trial. **JAMA Internal Medicine**. . ISSN 2168-6106. 174:6 (2014) 890–898. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.949.

TAVAZZI, Luigi *et al.* - Efficacy and safety of ivabradine in chronic heart failure across the age spectrum: Insights from the SHIFT study. **European Journal of Heart Failure**. . ISSN 18790844. 15:11 (2013) 1296–1303. doi: 10.1093/eurjhf/hft102.

THADANI, Udho; RIPLEY, Toni L. - Side effects of using nitrates to treat heart failure and the acute coronary syndromes, unstable angina and acute myocardial infarction. **Expert Opinion on Drug Safety**. . ISSN 14740338. 6:4 (2007) 385–396. doi: 10.1517/14740338.6.4.385.

THE 2019 AMERICAN GERIATRICS SOCIETY BEERS CRITERIA® UPDATE EXPERT PANEL - American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria ®. **J Am Geriatr Soc**. 2019) 1–21. doi: 10.1111/jgs.15767.

THE 2019 AMERICAN GERIATRICS SOCIETY BEERS CRITERIA®UPDATE EXPERT PANEL - American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. **Journal of the American Geriatrics Society**. . ISSN 15325415. 67:4 (2019) 674–694. doi: 10.1111/jgs.15767.

THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY 2012 BEERS CRITERIA UPDATE EXPERT PANEL - American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for. **J Am Geriatr Soc**. 60:2012) 616–631. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x.

THOMAS, Celeste C.; PHILIPSON, Louis H. - Update on Diabetes Classification. **Medical Clinics of North America**. . ISSN 15579859. 99:1 (2015) 1–16. doi: 10.1016/j.mcna.2014.08.015.

TILLMANN, Jacob; REICH, Ashley - **Psychopharmacology and pharmacokinetics**. 1. ed. [S.l.] : Elsevier B.V., 2019. ISBN 9780128047668.

TORTI, Margherita *et al.* - Are All Dopamine Agonists Essentially the Same? **Drugs**. . ISSN 11791950. 79:7 (2019) 693–703. doi: 10.1007/s40265-019-01103-2.

TURNHEIM, Klaus - When drug therapy gets old: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. **Experimental Gerontology**. . ISSN 05315565. 38:8 (2003) 843–853. doi: 10.1016/S0531-5565(03)00133-5.

UNNIKRISHNAN, A. G. *et al.* - Genital infections with sodium glucose cotransporter-2 inhibitors: Occurrence and management in patients with type 2 diabetes mellitus. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**. . ISSN 22309500. 22:6 (2018) 837–842. doi: 10.4103/ijem.IJEM_159_17.

VIETA, Eduard *et al.* - Management of asenapine treatment in clinical practice: Recommendations from a panel of experts. **Revista de Psiquiatria y Salud Mental**. . ISSN 19894600. 12:3 (2019) 163–169. doi: 10.1016/j.rpsm.2018.03.007.

VIRAMONTES, Terry S.; TRUONG, Havan; LINNEBUR, Sunny A. - Clinical Review Antidepressant-Induced Hyponatremia in Older Adults. **The Consultant Pharmacist**. 31:3 (2016) 139–150.

WANG, Ting *et al.* - Influencing factors and exercise intervention of cognitive impairment in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Clinical Interventions in Aging**. . ISSN 11781998. 15:2020) 557–566. doi: 10.2147/CIA.S245147.

WANNISSORN, Nattha - **Agomelatine (Valdoxan) Potential Uses & Side Effects** [Em linha], atual. 3 nov. 2021. [Consult. 30 jul. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://drugs.selfdecode.com/blog/7-health-benefits-agomelatine/#:~:text=Agomelatine%20is%20not%20approved%20for%20use%20in%20the,for%20submission%20to%20the%20Food%20Drug%20Administration%20%28FDA%29.>.

WEHLING, Martin *et al.* - VALFORTA: a randomised trial to validate the FORTA (Fit fOR The Aged) classification. **Age and Ageing**. 0:2016) 1–6. doi: 10.1093/ageing/afv200.

WELZEL, Franziska D. *et al.* - Prevalence of anxiety symptoms and their association with loss experience in a large cohort sample of the oldest-old. Results of the AGECODE/AGEQUALIDE study. **Frontiers in Psychiatry**. . ISSN 16640640. 10:MAY (2019). doi: 10.3389/fpsy.2019.00285.

WHO - **Ageing and health** [Em linha], atual. 2022. Disponível em WWW:<URL:https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.

WHO - Ageing. 2023).

WILLIAMS, Bryan *et al.* - 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC)

and the European Society of Hypertension (ESH). **European Heart Journal**. . ISSN 0195-668X. 39:33 (2018) 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.

WINBLAD, Bengt - Piracetam: A Review of Pharmacological Properties and Clinical Uses. **CNS Drug Reviews**. 11:2 (2005) 169–182.

WOJSZEL, Zyta Beata - Nootropics (Piracetam, Pyritinol, Co-dergocrine, Meclophenoxat, Pentoxifylline, Nimodipine). Em RIEDERER, PETER *et al.* (Eds.) - **NeuroPsychopharmacotherapy** [Em linha]. Cham : Springer International Publishing, 2020 Disponível em WWW:<URL:https://doi.org/10.1007/978-3-319-56015-1_419-1>. ISBN 978-3-319-56015-1. p. 1–45.

XU, Jing *et al.* - Melatonin for Sleep Disorders and Cognition in Dementia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias**. . ISSN 19382731. 30:5 (2015) 439–447. doi: 10.1177/1533317514568005.

YANG, Hui Qin *et al.* - Safety and Efficacy of Low Molecular Weight Heparin for Thromboprophylaxis in the Elderly: A Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. **Frontiers in Pharmacology**. . ISSN 16639812. 12:2021). doi: 10.3389/fphar.2021.783104.

ZACARIN, Alice *et al.* - Potentially inappropriate medication: Adaptation of EU(7)PIM criteria to the French medical practice. **Therapies**. . ISSN 00405957. 75:6 (2020) 663–673. doi: 10.1016/j.therap.2020.06.001.

ZHAN, Shipeng *et al.* - Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. . ISSN 1469493X. 2018:11 (2018). doi: 10.1002/14651858.CD012502.pub2.

ZHANG, Huanyu *et al.* - Comparison of adaptive versions of the Hong Kong-specific criteria and 2015 Beers criteria for assessing potentially inappropriate medication use in Hong Kong older patients. **BMC Geriatrics**. . ISSN 14712318. 21:1 (2021). doi: 10.1186/s12877-021-02324-5.

ZISOOK, Sidney *et al.* - Use of bupropion in combination with serotonin reuptake inhibitors. **Biological Psychiatry**. . ISSN 00063223. 59:3 (2006) 203–210. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.06.027.

ZIVKOVIC, Sanja *et al.* - Antipsychotic drug use and risk of stroke and myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. **BMC Psychiatry**. . ISSN 1471244X. 19:1 (2019). doi: 10.1186/s12888-019-2177-5.

ZUIN, Marco *et al.* - Nitrates and osteoporosis: Which relationship? **European Journal of Internal Medicine**. . ISSN 18790828. 43:2017) e22–e23. doi: 10.1016/j.ejim.2017.06.006.

Anexos

Anexo I - Medication Appropriateness Index

Table I. Medication Appropriateness Index*

To assess the appropriateness of the drug, please answer the following questions and circle the applicable score:				
1. Is there an indication for the drug? Comments:	1	2	3	9
	Indicated		Not Indicated	DK†
2. Is the medication effective for the condition? Comments:	1	2	3	9
	Effective		Ineffective	DK
3. Is the dosage correct? Comments:	1	2	3	9
	Correct		Incorrect	DK
4. Are the directions correct? Comments:	1	2	3	9
	Correct		Incorrect	DK
5. Are the directions practical? Comments:	1	2	3	9
	Practical		Impractical	DK
6. Are there clinically significant drug-drug interactions? Comments:	1	2	3	9
	Insignificant		Significant	DK
7. Are there clinically significant drug-disease/condition interactions? Comments:	1	2	3	9
	Insignificant		Significant	DK
8. Is there unnecessary duplication with other drug(s)? Comments:	1	2	3	9
	Necessary		Unnecessary	DK
9. Is the duration of therapy acceptable? Comments:	1	2	3	9
	Acceptable		Unacceptable	DK
10. Is this drug the least expensive alternative compared to others of equal utility? Comments:	1	2	3	9
	Least expensive		Most expensive	DK

*Complete instructions in the use of the scale are available upon request.

†Don't know.

Table 2. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults^a

Organ System, Therapeutic Category, Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Anticholinergics^b				
First-generation antihistamines	Highly anticholinergic; clearance reduced with advanced age, and tolerance develops when used as hypnotic; risk of confusion, dry mouth, constipation, and other anticholinergic effects or toxicity	Avoid	Moderate	Strong
Brompheniramine				
Carbinoxamine				
Chlorpheniramine				
Clemastine				
Cyproheptadine	Use of diphenhydramine in situations such as acute treatment of severe allergic reaction may be appropriate.			
Dexbrompheniramine				
Dexchlorpheniramine				
Dimenhydrinate				
Diphenhydramine (oral)				
Doxylamine				
Hydroxyzine				
Meclizine				
Promethazine				
Pyrilamine				
Triprolidine				
Antiparkinsonian agents				
Benzotropine (oral)	Not recommended for prevention or treatment of extrapyramidal symptoms with antipsychotics; more effective agents available for treatment of Parkinson disease	Avoid	Moderate	Strong
Trihexyphenidyl				
Antispasmodics				
Atropine (excludes ophthalmic)	Highly anticholinergic, uncertain effectiveness	Avoid	Moderate	Strong
Belladonna alkaloids				
Citidinum-chloridazepoxide				
Dicyclomine				
Homatropine (excludes ophthalmic)				
Hyoscyamine				
Meftisopopolamine				
Propantheline				
Scopolamine				
Antithrombotics				
Dipyridamole, oral short acting (does not apply to the extended-release combination with aspirin)	May cause orthostatic hypotension; more effective alternatives available; IV form acceptable for use in cardiac stress testing	Avoid	Moderate	Strong
Anti-infective				
Nitrofurantoin	Potential for pulmonary toxicity, hepatotoxicity, and peripheral neuropathy, especially with long-term use; safer alternatives available	Avoid in individuals with creatinine clearance <30 mL/min or for long-term suppression	Low	Strong
Cardiovascular				
Peripheral alpha-1 blockers for treatment of hypertension	High risk of orthostatic hypotension and associated harms, especially in older adults; not recommended as routine treatment for hypertension; alternative agents have superior risk/benefit profile	Avoid use as an antihypertensive	Moderate	Strong
Doxazosin				
Prazosin				
Terazosin				

(Continued)

Table 2 (Contd.)

Organ System, Therapeutic Category, Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Central alpha-agonists Clonidine for first-line treatment of hypertension Other CNS alpha-agonists Guanabenz Guanfacine Methyldopa Reserpine (>0.1 mg/day) Disopyramide	High risk of adverse CNS effects; may cause bradycardia and orthostatic hypotension; not recommended as routine treatment for hypertension	Avoid as first-line antihypertensive Avoid other CNS alpha-agonists as listed	Low Low	Strong Strong
Dronedarone	May induce heart failure in older adults because of potent negative inotropic action; strongly anticholinergic; other antiarrhythmic drugs preferred Worse outcomes have been reported in patients taking dronedarone who have permanent atrial fibrillation or severe or recently decompensated heart failure.	Avoid	Low	Strong
Digoxin for first-line treatment of atrial fibrillation or of heart failure	Use in atrial fibrillation: should not be used as a first-line agent in atrial fibrillation, because there are safer and more effective alternatives for rate control supported by high-quality evidence. Use in heart failure: evidence for benefits and harms of digoxin is conflicting and of lower quality; most but not all of the evidence concerns use in HFrEF. There is strong evidence for other agents as first-line therapy to reduce hospitalizations and mortality in adults with HFrEF. In heart failure, higher dosages are not associated with additional benefit and may increase risk of toxicity. Decreased renal clearance of digoxin may lead to increased risk of toxic effects; further dose reduction may be necessary in those with stage 4 or 5 chronic kidney disease.	Avoid in individuals with permanent atrial fibrillation or severe or recently decompensated heart failure Avoid this rate control agent as first-line therapy for atrial fibrillation Avoid as first-line therapy for heart failure If used for atrial fibrillation or heart failure, avoid dosages >0.125 mg/day	High Atrial fibrillation: low Heart failure: low Dosage >0.125 mg/day: moderate	Strong Atrial fibrillation: strong Heart failure: strong Dosage >0.125 mg/day: strong
Nifedipine, immediate release	Potential for hypotension; risk of precipitating myocardial ischemia	Avoid	High	Strong
Amiodarone	Effective for maintaining sinus rhythm but has greater toxicities than other antiarrhythmics used in atrial fibrillation; may be reasonable first-line therapy in patients with concomitant heart failure or substantial left ventricular hypertrophy if rhythm control is preferred over rate control	Avoid as first-line therapy for atrial fibrillation unless patient has heart failure or substantial left ventricular hypertrophy	High	Strong
Central nervous system Antidepressants, alone or in combination Amitriptyline Amoxapine Clomipramine Desipramine Doxepin >6 mg/day Imipramine	Highly anticholinergic, sedating, and cause orthostatic hypotension; safety profile of low-dose doxepin (≤6 mg/day) comparable to that of placebo	Avoid	High	Strong

Table 2 (Contd.)

Organ System, Therapeutic Category, Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Nortriptyline Paroxetine Protriptyline Trimipramine				
Antipsychotics, first (conventional) and second (atypical) generation	Increased risk of cerebrovascular accident (stroke) and greater rate of cognitive decline and mortality in persons with dementia Avoid antipsychotics for behavioral problems of dementia or delirium unless nonpharmacological options (eg, behavioral interventions) have failed or are not possible and the older adult is threatening substantial harm to self or others High rate of physical dependence, tolerance to sleep benefits, greater risk of overdose at low dosages	Avoid, except in schizophrenia or bipolar disorder, or for short-term use as antiemetic during chemotherapy	Moderate	Strong
Barbiturates Amobarbital Butabarbital Butalbital Mephobarbital Pentobarbital Phenobarbital Secobarbital		Avoid	High	Strong
Benzodiazepines <i>Short and intermediate acting:</i> Alprazolam Eszazolam Lorazepam Oxazepam Temazepam Triazolam <i>Long acting:</i> Chlordiazepoxide (alone or in combination with amitriptyline or clidinium) Clonazepam Clorazepate Diazepam Flurazepam Quazepam Meprobamate Nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics (ie, "Z-drugs") Eszopiclone Zaleplon Zolpidem Ergoloid mesylates (dehydrogenated ergot alkaloids) Isosuprine	Older adults have increased sensitivity to benzodiazepines and decreased metabolism of long-acting agents; in general, all benzodiazepines increase risk of cognitive impairment, delirium, falls, fractures, and motor vehicle crashes in older adults May be appropriate for seizure disorders, rapid eye movement sleep behavior disorder, benzodiazepine withdrawal, ethanol withdrawal, severe generalized anxiety disorder, and perioperative anesthesia High rate of physical dependence; sedating Nonbenzodiazepine benzodiazepine receptor agonist hypnotics (ie, Z drugs) have adverse events similar to those of benzodiazepines in older adults (eg, delirium, falls, fractures); increased emergency room visits/hospitalizations; motor vehicle crashes; minimal improvement in sleep latency and duration Lack of efficacy	Avoid Avoid	Moderate Moderate	Strong Strong

(Continued)

Table 2 (Contd.)

Organ System, Therapeutic Category, Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Endocrine				
Androgens	Potential for cardiac problems; contraindicated in men with prostate cancer	Avoid unless indicated for confirmed hypogonadism with clinical symptoms	Moderate	Weak
Methyltestosterone				
Testosterone	Concerns about cardiac effects; safer alternatives available	Avoid	Low	Strong
Desiccated thyroid	Evidence of cardiogenic potential (breast and endometrium); lack of cardioprotective effect and cognitive protection in older women	Avoid systemic estrogen (eg, oral and topical patch)	Oral and patch: high	Oral and patch: strong
Estrogens with or without progestins	Evidence indicates that vaginal estrogens for the treatment of vaginal dryness are safe and effective; women with a history of breast cancer who do not respond to nonhormonal therapies are advised to discuss the risks and benefits of low-dose vaginal estrogen (dosages of estradiol <25 µg twice weekly) with their healthcare provider	Vaginal cream or vaginal tablets: acceptable to use low-dose intravaginal estrogen for management of dyspareunia, recurrent lower urinary tract infections, and other vaginal symptoms	Vaginal cream or vaginal tablets: moderate	Topical vaginal cream or tablets: weak
Growth hormone	Impact on body composition is small and associated with edema, arthralgia, carpal tunnel syndrome, gynecomastia, impaired fasting glucose	Avoid, except for patients rigorously diagnosed by evidence-based criteria with growth hormone deficiency due to an established etiology	High	Strong
Insulin, sliding scale (insulin regimens containing only short- or rapid-acting insulin dosed according to current blood glucose levels without concurrent use of basal or long-acting insulin)	Higher risk of hypoglycemia without improvement in hyperglycemia management regardless of care setting. Avoid insulin regimens that include only short- or rapid-acting insulin dosed according to current blood glucose levels without concurrent use of basal or long-acting insulin. This recommendation does not apply to regimens that contain basal insulin or long-acting insulin.	Avoid	Moderate	Strong
Megestrol	Minimal effect on weight; increases risk of thrombotic events and possibly death in older adults	Avoid	Moderate	Strong
Sulfonylureas, long acting	Chlorpropamide: prolonged half-life in older adults; can cause prolonged hypoglycemia; causes SIADH	Avoid	High	Strong
Chlorpropamide				
Glimepiride	Glimepiride and glyburide: higher risk of severe prolonged hypoglycemia in older adults			
Glyburide (also known as glibenclamide)				
Gastrointestinal				
Metoclopramide	Can cause extrapyramidal effects, including tardive dyskinesia; risk may be greater in frail older adults and with prolonged exposure	Avoid, unless for gastroparesis with duration of use not to exceed 12 weeks except in rare cases	Moderate	Strong
Mineral oil, given orally	Potential for aspiration and adverse effects; safer alternatives available	Avoid	Moderate	Strong
Proton-pump inhibitors	Risk of <i>Clostridium difficile</i> infection and bone loss and fractures	Avoid scheduled use for >8 weeks unless for high-risk patients (eg, oral corticosteroids or chronic NSAID use), erosive esophagitis, Barrett esophagitis, pathological hypersecretory condition, or demonstrated need for maintenance treatment (eg, because of failure of drug discontinuation trial or H2-receptor antagonists)	High	Strong

Table 2 (Contd.)

Organ System, Therapeutic Category, Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Pain medications Meperidine	Oral analgesic not effective in dosages commonly used; may have higher risk of neurotoxicity, including delirium, than other opioids; safer alternatives available	Avoid	Moderate	Strong
Non-cyclooxygenase-selective NSAIDs, oral: Aspirin >325 mg/day Diclofenac Diflunisal Etoricoxib Fenoprofen Ketoprofen Ibuprofen Meclofenamate Mefenamic acid Meloxicam Nabumetone Naproxen Oxaprozin Piroxicam Sulindac Tolmetin	Increased risk of gastrointestinal bleeding or peptic ulcer disease in high-risk groups, including those >75 years or taking oral or parenteral corticosteroids, anticoagulants, or antiplatelet agents; use of proton-pump inhibitor or misoprostol reduces but does not eliminate risk. Upper gastrointestinal ulcers, gross bleeding, or perforation caused by NSAIDs occur in ~1% of patients treated for 3-6 months and in ~2%-4% of patients treated for 1 year; these trends continue with longer duration of use. Also can increase blood pressure and induce kidney injury. Risks are dose related.	Avoid chronic use, unless other alternatives are not effective and patient can take gastroprotective agent (proton-pump inhibitor or misoprostol)	Moderate	Strong
Indomethacin Ketorolac, includes parenteral	Increased risk of gastrointestinal bleeding/peptic ulcer disease and acute kidney injury in older adults Indomethacin is more likely than other NSAIDs to have adverse CNS effects. Of all the NSAIDs, indomethacin has the most adverse effects.	Avoid	Moderate	Strong
Skeletal muscle relaxants Carisoprodol Chlorzoxazone Cyclobenzaprine Metaxalone Methocarbamol Orphenadrine Genitourinary Desmopressin	Most muscle relaxants poorly tolerated by older adults because some have anticholinergic adverse effects, sedation, increased risk of fractures; effectiveness at dosages tolerated by older adults questionable High risk of hyponatremia; safer alternative treatments	Avoid Avoid for treatment of nocturia or nocturnal polyuria	Moderate Moderate	Strong Strong

Abbreviations: CNS, central nervous system; HFREF, heart failure with reduced ejection fraction; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.

^aThe primary target audience is the practicing clinician. The intentions of the criteria include (1) improving the selection of prescription drugs by clinicians and patients; (2) evaluating patterns of drug use within populations; (3) educating clinicians and patients on proper drug usage; and (4) evaluating health-outcome, quality-of-care, cost, and utilization data.

^bSee also criterion on highly anticholinergic antidepressants.

Table 3. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Due to Drug-Disease or Drug-Syndrome Interactions That May Exacerbate the Disease or Syndrome.^a

Disease or Syndrome	Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Cardiovascular Heart failure	Avoid: Cilostazol Avoid in heart failure with reduced ejection fraction: Nondihydropyridine CCBs (diltiazem, verapamil) Use with caution in patients with heart failure who are asymptomatic; avoid in patients with symptomatic heart failure: NSAIDs and COX-2 inhibitors Thiazolidinediones (pioglitazone, rosiglitazone) Dronedarone	Potential to promote fluid retention and/or exacerbate heart failure (NSAIDs and COX-2 inhibitors, nondihydropyridine CCBs, thiazolidinediones); potential to increase mortality in older adults with heart failure (cilostazol and dronedarone)	As noted, avoid or use with caution	Cilostazol: low Nondihydropyridine CCBs: moderate NSAIDs: moderate COX-2 inhibitors: low Thiazolidinediones: high Dronedarone: high	Cilostazol: strong Nondihydropyridine CCBs: strong NSAIDs: strong COX-2 inhibitors: strong Thiazolidinediones: strong Dronedarone: strong
Syncope	ACHeIs Nonselective peripheral alpha-1 blockers (ie, doxazosin, prazosin, terazosin) Tertiary TCAs Antipsychotics: Chlorpromazine Thioridazine Olanzapine	ACHeIs cause bradycardia and should be avoided in older adults whose syncope may be due to bradycardia. Nonselective peripheral alpha-1 blockers cause orthostatic blood pressure changes and should be avoided in older adults whose syncope may be due to orthostatic hypotension. Tertiary TCAs and the antipsychotics listed increase the risk of orthostatic hypotension or bradycardia.	Avoid	ACHeIs, TCAs, and antipsychotics: high Nonselective peripheral alpha-1 blockers: high	ACHeIs and TCAs: strong Nonselective peripheral alpha-1 blockers and antipsychotics: weak
Central nervous system Delirium	Anticholinergics (see Table 7 and full criteria available on www.geriatriccareonline.org.) Antipsychotics ^b Benzodiazepines Corticosteroids (oral and parenteral) ^c H2-receptor antagonists Cimetidine Famotidine Nizatidine Ranitidine Meperidine Nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics: eszopiclone, zaleplon, zolpidem	Avoid in older adults with or at high risk of delirium because of potential of inducing or worsening delirium Avoid antipsychotics for behavioral problems of dementia and/or delirium unless nonpharmacological options (eg, behavioral interventions) have failed or are not possible and the older adult is threatening substantial harm to self or others. Antipsychotics are associated with greater risk of cerebrovascular accident (stroke) and mortality in persons with dementia.	Avoid	H2-receptor antagonists: low All others: moderate	Strong
Dementia or cognitive impairment	Anticholinergics (see Table 7 and full criteria available on www.geriatriccareonline.org) Benzodiazepines Nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics Eszopiclone	Avoid because of adverse CNS effects Avoid antipsychotics for behavioral problems of dementia and/or delirium unless nonpharmacological options (eg, behavioral interventions) have failed or are not possible and the older adult is threatening substantial harm to self or	Avoid	Moderate	Strong

Table 3 (Contd.)

Disease or Syndrome	Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
History of falls or fractures	Zaleplon Zolpidem Antipsychotics, chronic and as-needed use ^b	others. Antipsychotics are associated with greater risk of cerebrovascular accident (stroke) and mortality in persons with dementia. May cause ataxia, impaired psychomotor function, syncope, additional falls; shorter-acting benzodiazepines are not safer than long-acting ones.	Avoid unless safer alternatives are not available; avoid antiepileptics except for seizure and mood disorders	Opioids: moderate All others: high	Strong
	Antiepileptics Antipsychotics ^b Benzodiazepines Nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics Eszopiclone Zaleplon Zolpidem Antidepressants TCAs SSRIs SNRIs Opioids	If one of the drugs must be used, consider reducing use of other CNS-active medications that increase risk of falls and fractures (ie, antiepileptics, opioid-receptor agonists, antipsychotics, antidepressants, nonbenzodiazepine and benzodiazepine receptor agonist hypnotics, other sedatives/hypnotics) and implement other strategies to reduce fall risk. Data for antidepressants are mixed but no compelling evidence that certain antidepressants confer less fall risk than others.	Opioids: avoid except for pain management in the setting of severe acute pain (eg, recent fractures or joint replacement)		
Parkinson disease	Antiemetics Metoclopramide Prochlorperazine Promethazine	Dopamine-receptor antagonists with potential to worsen parkinsonian symptoms	Avoid	Moderate	Strong
	All antipsychotics (except quetiapine, clozapine, pimavanserin)	Exceptions: Pimavanserin and clozapine appear to be less likely to precipitate worsening of Parkinson disease. Quetiapine has only been studied in low-quality clinical trials with efficacy comparable to that of placebo in five trials and to that of clozapine in two others.			
Gastrointestinal History of gastric or duodenal ulcers	Aspirin >325 mg/day Non-COX-2–selective NSAIDs	May exacerbate existing ulcers or cause new/additional ulcers	Avoid unless other alternatives are not effective and patient can take gastroprotective agent (ie, proton-pump inhibitor or misoprostol)	Moderate	Strong
	Kidney/urinary tract Chronic kidney disease stage 4 or higher (creatinine clearance <30 mL/min)	NSAIDs (non-COX and COX selective, oral and parenteral, nonacetylated salicylates)	Avoid	Moderate	Strong

(Continued)

Table 3 (Contd.)

Disease or Syndrome	Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Urinary incontinence (all types) in women	Estrogen oral and transdermal (excludes intravaginal estrogen) Peripheral alpha-1 blockers Doxazosin Prazosin Terazosin	Lack of efficacy (oral estrogen) and aggravation of incontinence (alpha-1 blockers)	Avoid in women	Estrogen: high Peripheral alpha-1 blockers: moderate	Estrogen: strong Peripheral alpha-1 blockers: strong
Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia	Strongly anticholinergic drugs, except antimuscarinics for urinary incontinence (see Table 7 and full criteria available on www.geriatriccareonline.org)	May decrease urinary flow and cause urinary retention	Avoid in men	Moderate	Strong

Abbreviations: AChEI, acetylcholinesterase inhibitor; CCB, calcium channel blocker; CNS, central nervous system; COX, cyclooxygenase; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; TCA, tricyclic antidepressant.

^aThe primary target audience is the practicing clinician. The intentions of the criteria include (1) improving the selection of prescription drugs by clinicians and patients; (2) evaluating patterns of drug use within populations; (3) educating clinicians and patients on proper drug usage; and (4) evaluating health-outcome, quality-of-care, cost, and utilization data.

^bMay be required to treat concurrent schizophrenia, bipolar disorder, and other selected mental health conditions but should be prescribed in the lowest effective dose and shortest possible duration.

^cExcludes inhaled and topical forms. Oral and parenteral corticosteroids may be required for conditions such as exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease but should be prescribed in the lowest effective dose and for the shortest possible duration.

Table 4. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medications: Drugs To Be Used With Caution in Older Adults^a

Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer	Risk of major bleeding from aspirin increases markedly in older age. Several studies suggest lack of net benefit when used for primary prevention in older adult with cardiovascular risk factors, but evidence is not conclusive. Aspirin is generally indicated for secondary prevention in older adults with established cardiovascular disease.	Use with caution in adults ≥ 70 years	Moderate	Strong
Dabigatran Rivaroxaban	Increased risk of gastrointestinal bleeding compared with warfarin and reported rates with other direct oral anticoagulants when used for long-term treatment of VTE or atrial fibrillation in adults ≥ 75 years.	Use with caution for treatment of VTE or atrial fibrillation in adults ≥ 75 years	Moderate	Strong
Prasugrel	Increased risk of bleeding in older adults; benefit in highest-risk older adults (eg, those with prior myocardial infarction or diabetes mellitus) may offset risk when used for its approved indication of acute coronary syndrome to be managed with percutaneous coronary intervention.	Use with caution in adults ≥ 75 years	Moderate	Weak
Antipsychotics Carbamazepine Diuretics Mirtazapine Oxcarbazepine SNRIs SSRIs TCAs Tramadol	May exacerbate or cause SIADH or hyponatremia; monitor sodium level closely when starting or changing dosages in older adults	Use with caution	Moderate	Strong
Dextromethorphan/ quinidine	Limited efficacy in patients with behavioral symptoms of dementia (does not apply to treatment of PBA). May increase risk of falls and concerns with clinically significant drug interactions. Does not apply to treatment of pseudobulbar affect.	Use with caution	Moderate	Strong
Trimethoprim- sulfamethoxazole	Increased risk of hyperkalemia when used concurrently with an ACEI or ARB in presence of decreased creatinine clearance	Use with caution in patients on ACEI or ARB and decreased creatinine clearance	Low	Strong

Abbreviations: ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; PBA, pseudobulbar affect; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; TCA, tricyclic antidepressant; VTE, venous thromboembolism.

^aThe primary target audience is the practicing clinician. The intentions of the criteria include (1) improving the selection of prescription drugs by clinicians and patients; (2) evaluating patterns of drug use within populations; (3) educating clinicians and patients on proper drug usage; and (4) evaluating health-outcome, quality-of-care, cost, and utilization data.

Table 5. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® for Potentially Clinically Important Drug-Drug Interactions That Should Be Avoided in Older Adults

Object Drug and Class	Interacting Drug and Class	Risk Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
RAS inhibitor (ACEIs, ARBs, aliskiren) or potassium-sparing diuretics (amiloride, triamterene)	Another RAS inhibitor (ACEIs, ARBs, aliskiren)	Increased risk of hyperkalemia	Avoid routine use in those with chronic kidney disease stage 3a or higher	Moderate	Strong
Opioids	Benzodiazepines	Increased risk of overdose	Avoid	Moderate	Strong
Opioids	Gabapentin, pregabalin	Increased risk of severe sedation-related adverse events, including respiratory depression and death	Avoid; exceptions are when transitioning from opioid therapy to gabapentin or pregabalin, or when using gabapentinoids to reduce opioid dose, although caution should be used in all circumstances.	Moderate	Strong
Anticholinergic	Anticholinergic	Increased risk of cognitive decline	Avoid; minimize number of anticholinergic drugs (Table 7)	Moderate	Strong
Antidepressants (TCAs, SSRIs, and SNRIs)	Any combination of three or more of these	Increased risk of falls (all) and of fracture (benzodiazepines and nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics)	Avoid total of three or more CNS-active drugs; minimize number of CNS-active drugs	Combinations including benzodiazepines and nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics or opioids: high	Strong
Antipsychotics	CNS-active drugs ^a			All other combinations: moderate	Strong
Benzodiazepines and nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics (ie, "Z-drugs")				Moderate	Strong
Opioids					
Corticosteroids, oral or parenteral	NSAIDs	Increased risk of peptic ulcer disease or gastrointestinal bleeding	Avoid; if not possible, provide gastrointestinal protection	Moderate	Strong
Lithium	ACEIs	Increased risk of lithium toxicity	Avoid; monitor lithium concentrations	Moderate	Strong
Lithium	Loop diuretics	Increased risk of lithium toxicity	Avoid; monitor lithium concentrations	Moderate	Strong
Peripheral α -1 blockers	Loop diuretics	Increased risk of urinary incontinence in older women	Avoid in older women, unless conditions warrant both drugs	Moderate	Strong
Phenytoin	Trimethoprim-sulfamethoxazole	Increased risk of phenytoin toxicity	Avoid	Moderate	Strong
Theophylline	Cimetidine	Increased risk of theophylline toxicity	Avoid	Moderate	Strong
Theophylline	Ciprofloxacin	Increased risk of theophylline toxicity	Avoid	Moderate	Strong
Warfarin	Amiodarone	Increased risk of bleeding	Avoid when possible; if used together, monitor INR closely	Moderate	Strong
Warfarin	Ciprofloxacin	Increased risk of bleeding	Avoid when possible; if used together, monitor INR closely	Moderate	Strong
Warfarin	Macrolides (excluding azithromycin)	Increased risk of bleeding	Avoid when possible; if used together, monitor INR closely	Moderate	Strong

Table 5 (Contd.)

Object Drug and Class	Interacting Drug and Class	Risk Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Warfarin	Trimethoprim-sulfamethoxazole	Increased risk of bleeding	Avoid when possible; if used together, monitor INR closely	Moderate	Strong
Warfarin	NSAIDs	Increased risk of bleeding	Avoid when possible; if used together, monitor closely for bleeding	High	Strong

Abbreviations: ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; CNS, central nervous system; INR, international normalized ratio; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; RAS, renin-angiotensin system; SNRI, serotonin- norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; TCA, tricyclic antidepressant.

^aCNS-active drugs: antiepileptics; antipsychotics; benzodiazepines; nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics; TCAs; SSRIs; SNRIs; and opioids.

Table 6. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® for Medications That Should Be Avoided or Have Their Dosage Reduced With Varying Levels of Kidney Function in Older Adults

Medication Class and Medication	Creatinine Clearance at Which Action Required, mL/min	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Anti-infective					
Ciprofloxacin	<30	Increased risk of CNS effects (eg, seizures, confusion) and tendon rupture	Doses used to treat common infections typically require reduction when CrCl <30 mL/min	Moderate	Strong
Trimethoprim-sulfamethoxazole	<30	Increased risk of worsening of renal function and hyperkalemia	Reduce dose if CrCl 15-29 mL/min Avoid if CrCl <15 mL/min	Moderate	Strong
Cardiovascular or hemostasis					
Amiloride	<30	Increased potassium and decreased sodium	Avoid	Moderate	Strong
Apixaban	<25	Lack of evidence for efficacy and safety in patients with a CrCl <25 mL/min	Avoid	Moderate	Strong
Dabigatran	<30	Lack of evidence for efficacy and safety in individuals with a CrCl <30 mL/min. Label dose for patients with a CrCl 15-30 mL/min based on pharmacokinetic data.	Avoid; dose adjustment advised when CrCl >30 mL/min in the presence of drug-drug interactions	Moderate	Strong
Dofetilide	<60	QTc prolongation and torsade de pointes	Reduce dose if CrCl 20-59 mL/min Avoid if CrCl <20 mL/min	Moderate	Strong
Edoxaban	15-50 <15 or >95	Lack of evidence of efficacy or safety in patients with a CrCl <30 mL/min	Reduce dose if CrCl 15-50 mL/min Avoid if CrCl <15 or >95 mL/min	Moderate	Strong
Enoxaparin	<30	Increased risk of bleeding	Reduce dose	Moderate	Strong
Fondaparinux	<30	Increased risk of bleeding	Avoid	Moderate	Strong
Rivaroxaban	<50	Lack of efficacy or safety evidence in patients with a CrCl <30 mL/min	Nonvalvular atrial fibrillation: reduce dose if CrCl 15-50 mL/min; avoid if CrCl <15 mL/min Venous thromboembolism treatment and for VTE prophylaxis with hip or knee replacement: avoid if CrCl <30 mL/min	Moderate	Strong
Spirolactone	<30	Increased potassium	Avoid	Moderate	Strong
Triamterene	<30	Increased potassium and decreased sodium	Avoid	Moderate	Strong
Central nervous system and analgesics					
Duloxetine	<30	Increased gastrointestinal adverse effects (nausea, diarrhea)	Avoid	Moderate	Weak
Gabapentin	<60	CNS adverse effects	Reduce dose	Moderate	Strong
Levetiracetam	≤80	CNS adverse effects	Reduce dose	Moderate	Strong
Pregabalin	<60	CNS adverse effects	Reduce dose	Moderate	Strong
Tramadol	<30	CNS adverse effects	Immediate release: reduce dose Extended release: avoid	Low	Weak
Gastrointestinal					
Cimetidine	<50	Mental status changes	Reduce dose	Moderate	Strong
Famotidine	<50	Mental status changes	Reduce dose	Moderate	Strong
Nizatidine	<50	Mental status changes	Reduce dose	Moderate	Strong
Ranitidine	<50	Mental status changes	Reduce dose	Moderate	Strong

Table 6 (Contd.)

Medication Class and Medication	Creatinine Clearance at Which Action Required, mL/min	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Hyperuricemia					
Colchicine	<30	Gastrointestinal, neuromuscular, bone marrow toxicity	Reduce dose; monitor for adverse effects	Moderate	Strong
Probenecid	<30	Loss of effectiveness	Avoid	Moderate	Strong

Abbreviations: CNS, central nervous system; CrCl, creatinine clearance; QTc, corrected QT interval; VTE, venous thromboembolism.

Table 7. Drugs With Strong Anticholinergic Properties

Antiarrhythmic	Promethazine
Disopyramide	Pyrilamine Triprolidine
Antidepressants	
Amitriptyline	
Amoxapine	
Clomipramine	Antimuscarinics
Desipramine	(urinary incontinence)
Doxepin (>6 mg)	Darifenacin
Imipramine	Fesoterodine
Nortriptyline	Flavoxate
Paroxetine	Oxybutynin
Protriptyline	Solifenacin
Trimipramine	Tolterodine Trospium
Antiemetics	
Prochlorperazine	Antiparkinsonian agents
Promethazine	Benztropine Trihexyphenidyl
Antihistamines (first generation)	
Brompheniramine	Antipsychotics
Carbinoxamine	Chlorpromazine
Chlorpheniramine	Clozapine
Clemastine	Loxapine
Cyproheptadine	Olanzapine
Dexbrompheniramine	Perphenazine
Dexchlorpheniramine	Thioridazine
Dimenhydrinate	Trifluoperazine
Diphenhydramine (oral)	
Doxylamine	Antispasmodics
Hydroxyzine	Atropine (excludes ophthalmic)
Meclizine	Belladonna alkaloids
Clidinium-chlordiazepoxide	Scopolamine (excludes ophthalmic)
Dicyclomine	
Homatropine (excludes ophthalmic)	Skeletal muscle relaxants
Hyoscyamine	Cyclobenzaprine
Methscopolamine	Orphenadrine
Propantheline	

Anexo III – Lista EURO-FORTA 2018

ARTERIAL HYPERTENSION	Suggested FORTA class	France (N=5)	Italy (N=7)	Nordic countries (N=6)	Spain (N=8)	Poland (N=8)	UK/Ireland (N=9)	Germany /Austria (N=21)	Mean consensus coefficient	EURO-FORTA Class <small>(original FORTA class in parentheses if different from consensus results)</small>
		FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient		
Substance/Group										
Renin-Angiotensin system inhibitors ACE inhibitors	A	A 0.875	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 0.938	A 0.975	0.970	A
Angiotensin receptor antagonists	A	B 0.750	A 1.000	A 0.900	A 1.000	A 0.938	A 0.938	A 0.975	0.929	A
Long-acting calcium antagonists, dihydropyridine type, for example amlodipine	A	A 0.875	A 1.000	A 0.900	A 1.000	A 0.938	A 1.000	A 0.950	0.952	A
Betablockers	B	B 1.000	B 0.929	B 0.900	B 0.929	B 0.875	B 0.875	B 1.000	0.930	B
Diuretics	B	B 0.875	B 0.810	B 0.917 (R2)	B 0.857 (R2)	B 0.875	B 0.813	B 1.000	0.878	B
Alpha blockers	C	C 0.875	C 0.929	C 0.875	C 0.929	C 0.938	C 0.875	C 1.000	0.917	C

Spironolactone	C	C 1.000	C 0.917	C 0.900	C 0.929	C 0.929 (R2)	C 0.875	C 0.972	0.932	C
Moxonidine	C	C 0.833	C 0.929	C 0.900	C 0.917	C 1.000	C 1.000	C 1.000	0.940	C
Aliskiren	C	C 0.875	C 0.917	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 0.900	C 0.973	0.952	C
Urapidil	C	C 0.625 (R2)	C 0.833	-	C 1.000	C 0.900	C 0.833	C 0.947	0.856	C
Clonidine	D	D 1.000	D 1.000	D 0.900	D 1.000	D 0.938	D 1.000	D 0.975	0.973	D
Minoxidil	D	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	1.000	D
Calcium antagonists, verapamil type	D	D 0.875	D 1.000	D 1.000	D 0.929	C 0.714 (R2)	D 0.875	D 1.000	0.913	D

CARDIAC INSUFFICIENCY	Suggested FORTA class	France (N=5)	Italy (N=7)	Nordic countries (N=6)	Spain (N=8)	Poland (N=8)	UK/Ireland (N=9)	Germany /Austria (N=21)	Mean consensus coefficient	EURO-FORTA Class <small>(original FORTA class in parentheses if different from consensus results)</small>
		FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient		
Substance/Group										
Renin-angiotensin system inhibitors ACE inhibitors	A	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 0.975	0.996	A
Angiotensin receptor antagonists	A	A 0.875	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 0.929	A 0.929	A 0.975	0.958	A

Betablockers (metoprolol, carvedilol, bisoprolol)	A	A 1.000	A 1.000	A 0.900	A 0.929	A 1.000	A 1.000	A 0.975	0.972	A
Diuretics	B	B 0.875	B 0.833	A 0.667 (R2)	A 0.643 (R2)	B 0.833	B 0.750 (R2)	B 0.975	0.797	B
Spironolactone	B	B 0.875	B 0.833	C 0.750 (R2)	B 1.000	B 0.929	B 0.929	B 0.975	0.899	B
Digitalis preparations	C	C 0.833	C 0.833 (R2)	C 1.000	C 0.929 (R2)	C 0.929	C 1.000	C 0.947	0.924	C
Ivabradine	C	C 0.833	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 1.000	0.976	C

		France (N=5)	Italy (N=7)	Nordic countries (N=6)	Spain (N=8)	Poland (N=8)	UK/Ireland (N=9)	Germany /Austria (N=21)	Mean consensus coefficient	EURO-FORTA Class
ACUTE CORONARY SYNDROME	Suggested FORTA class	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient		(original FORTA class in parentheses if different from consensus results)
Substance/Group										
Renin-Angiotensin-System- Blocker: ACE inhibitors	A	A 1.000	A 1.000	A 0.900	A 1.000	A 0.929	A 0.917	A 0.973	0.960	A
Acetylsalicylic acid	A	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 0.929	A 0.975	0.986	A
Unfractionated heparin and low	A	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 0.929	A 1.000	A 0.975	0.986	A

molecular weight heparin										
Frequency-lowering betablockers	A	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 0.975	0.996	A
Atorvastatin	A	A 0.833	A 0.929	A 1.000	A 1.000	A 0.929	A 0.833	A 0.925	0.921	A
Nitroglycerin spray, single use, acute as on-demand medication	A	A 0.875	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 0.929	A 0.929	A 0.975	0.958	A
Clopidogrel, prasugrel	B A for stent	B 1.000 A for stent 1.000	B 0.929 A for stent 1.000	B 1.000 A for stent 1.000	B 0.929 A for stent 1.000	B 0.857 A for stent 1.000	A 0.625 (R2) A for stent 1.000	B 0.975 A for stent 0.975	0.902 0.996	B A for stent
Thrombolytics, especially rTPA (recombinant tissue-type plasminogen activator)	B	B 1.000	B 0.952	B 0.875	B 1.000	B 0.929	B 1.000	B 1.000	0.965	B
Nitrates, long-term	C	C 0.833	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 0.929	C 0.947	0.958	C
Gp IIb/IIIa antagonists (glycoprotein 2b/3a inhibitors)	C	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 0.929	C 1.000	0.990	C
Ivabradine	C	-	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 0.929	C 0.929	C 0.973	0.972	C

		France (N=5)	Italy (N=7)	Nordic countries (N=6)	Spain (N=8)	Poland (N=8)	UK/Ireland (N=9)	Germany /Austria (N=21)	Mean consensus coefficient	EURO-FORTA Class
CHRONIC THERAPY FOLLOWING MYOCARDIAL	Suggested FORTA class	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient		(original FORTA class in parentheses if different from

INFARCTION										consensus results)
Substance/group										
Renin angiotensin system blockers ACE Inhibitors	A	A 1.000	A 1.000	A 0.900	A 1.000	A 1.000	A 0.938	A 0.975	0.973	A
Acetylsalicylic acid (100 mg/d)	A	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 0.929	A 0.975	0.986	A
Frequency-lowering beta blockers up to 3 years	A	A 1.000	A 1.000	A 0.900	A 1.000	A 1.000	A 0.938	A 0.975	0.973	A
Frequency-lowering beta blockers longer than 3 years	C	C 0.833	C 0.833	C 1.000	C 0.857	C 0.786 (R2)	B 0.688 (R2)	B 0.700 (R2)	0.814	C
Nitroglycerin spray, single use as on-demand medication	A	A 0.875	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 0.929 (R2)	A 1.000	A 0.975	0.968	A
Influenza vaccination (inactivated subunit vaccines)	A	A 1.000	A 0.929	A 1.000	A 1.000	B 0.714 (R2)	A 0.875	A 0.975	0.928	A
Statins	A B for very old (>85 years) patients	A 1.000 B for very old (>85 years) patients 1.000	A 0.929 B for very old (>85 years) patients 0.917 (R2)	A 0.833 B for very old (>85 years) patients 0.875	A 0.857 B for very old (>85 years) patients 1.000	A 0.881 B for very old (>85 years) patients 0.861	A 0.875 B for very old (>85 years) patients 1.000	A 0.894 B for very old (>85 years) patients 0.944	0.896 0.942	A B for very old (>85 years) patients

Clopidogrel (12 months after acute coronary syndrome)	A with aspirin intolerance	A with aspirin intolerance 1.000	A with aspirin intolerance 1.000	A with aspirin intolerance 1.000	A with aspirin intolerance 1.000	A with aspirin intolerance 1.000	A with aspirin intolerance 0.875	A with aspirin intolerance 0.975	0.979	A with aspirin intolerance
Nitrates, long-term	C	C 1.000	C 1.000	C 0.900	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 0.975	0.982	C
Fibrates	C	C 1.000	C 0.857	C 1.000	C 1.000	C 0.857	C 0.938	C 0.947	0.943	C
Ezetimibe	C	C 0.833	C 1.000	C 1.000	C 0.929	C 0.917	C 0.938	C 0.970	0.941	C
Amiodarone	C	C 1.000	C 1.000	C 0.900	C 1.000	C 0.929	C 1.000	C 1.000	0.976	C
All other class-I-III antiarrhythmic agents	D	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 0.975	0.996	D
Dihydropyridine antagonists (if no hypertension)	D	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 0.813	D 1.000	0.973	D
Niacin	D	-	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 0.929	D 0.929	D 0.947	0.968	D

STROKE	Suggested FORTA class	France (N=5)	Italy (N=7)	Nordic countries (N=6)	Spain (N=8)	Poland (N=8)	UK/Ireland (N=9)	Germany/Austria (N=21)	Mean consensus coefficient	EURO-FORTA Class <small>(original FORTA class in parentheses if different from consensus results)</small>
		FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient		
Substance/Group										
Acetylsalicylic acid	A	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 0.889	A 1.000	0.984	A
Atorvastatin	A	A	A	A	A	A	B	A	0.882	A

rTPA (recombinant tissue-type plasminogen activator)	A	1.000 A 1.000	0.929 A 1.000	0.833 A 1.000	0.929 A 0.857	0.938 A 0.875	0.625 (R2) A 0.889	0.921 A 0.972	0.942	A
Simvastatin	A	A 1.000	A 0.929	A 0.833	A 0.857	A 0.896	A 0.875	A 0.925	0.902	A
Anticoagulants including new oral anticoagulants	A	A 1.000	A 0.917	A 0.833	A 1.000	A 0.875	A 1.000 (R2)	A 0.921	0.935	A
Clopidogrel	A	B 0.750	A 0.857	A 1.000	A 0.929	A 0.896	A 0.944	A 1.000	0.911	A
Dipyridamole plus acetylsalicylic acid	B	C 0.500	B 0.857	B 1.000	B 0.929	B 0.917	C 0.625 (R2)	B 0.875	0.815	B

	Suggested FORTA class	France (N=5) FORTA class / Consensus coefficient	Italy (N=7) FORTA class / Consensus coefficient	Nordic countries (N=6) FORTA class / Consensus coefficient	Spain (N=8) FORTA class / Consensus coefficient	Poland (N=8) FORTA class / Consensus coefficient	UK/Ireland (N=9) FORTA class / Consensus coefficient	Germany /Austria (N=21) FORTA class / Consensus coefficient	Mean consensus coefficient	EURO-FORTA Class <small>(original FORTA class in parentheses if different from consensus results)</small>
ATRIAL FIBRILLATION										
Substance/group										
Frequency-lowering betablockers	A	A 0.875	A 0.929	A 0.833	A 1.000	A 0.938	A 0.944	A 1.000	0.931	A
New Oral Anticoagulants (NOACs) Except dabigatran	B	B 0.875	B 0.750 (R2)	B 0.833	B 0.929	B 0.813	B 0.833	B 0.829 (R2)	0.837	B
	C	C 0.625 (R2)	C 0.944	C 0.900 (R2)	C 0.857	C 0.813	C 0.813 (R2)	C 0.815	0.824	C

Oral anticoagulation by vitamin-K-antagonists (e.g. phenprocoumon, warfarin) Alternative: low molecular weight heparin	B	B 0.875	B 0.833 (R2)	A 0.583 (R2)	B 0.857	B 0.938	B 0.833	A 0.725 (R2)	0.806	B
	C	D 0.750 (R2)	C 1.000	C 1.000	C 0.929	C 1.000	C 0.813	C 0.975	0.924	C
Digoxin	B	C 0.500 (R2)	B 0.857	C 0.750 (R2)	B 1.000	B 0.938	B 0.889	B 0.850	0.826	B
Digitoxin	C	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 0.900	C 0.900	0.971	C
Diltiazem, verapamil	C	C 1.000	C 0.929	C 0.833 (R2)	C 0.929	C 1.000	C 0.889	C 0.950	0.933	C
Class III antiarrhythmic agent amiodarone	C	C 0.875	C 0.857	C 1.000	C 1.000	C 0.938	C 0.833	C 0.975	0.925	C
All other class I-III antiarrhythmic agents	D	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	1.000	D
Acetylsalicylic acid (100 mg/d)	D	D 0.875	D 0.929	D 0.900 (R2)	C 0.714 (R2)	D 0.786 (R2)	D 1.000	D 0.975	0.883	D
Class III antiarrhythmic agent dronedarone	D	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 0.929	D 1.000	0.990	D

Inhalative beta 2 mimetic agents	B	B 0.750 (R2)	B 1.000	B 1.000	B 0.857	B 0.857	B 0.929	B 0.975	0.962	B
Inhalative glucocorticoids	C	C 0.833	C 0.929	C 0.900	C 0.857	B 0.714 (R2)	C 0.938	C 0.833	0.858	C
Theophylline	C	D 0.750 (R2)	C 0.833 (R2)	C 1.000	C 0.786 (R2)	C 0.953	C 0.938	C 0.925	0.884	C
Mucolytic agents, e.g., acetyl cysteine, bromhexine	C	D 0.750 (R2)	C 0.929	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 0.813	C 0.950	0.920	C
Roflumilast	C	D 0.500 (R2)	C 0.900	C 1.000	C 0.929	C 1.000	C 1.000	C 0.941	0.896	C
Systemic glucocorticoids, chronic use	D	D 1.000	D 0.929	D 1.000	D 1.000	D 0.929	D 1.000	D 0.975	0.976	D
Antitussives: opioid A., e.g. codein; non-opioid A., e.g. butamirate	D	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 0.875	D 1.000	0.982	D
OSTEOPOROSIS		France (N=5) Suggested FORTA class FORTA class / Consensus coefficient	Italy (N=7) FORTA class / Consensus coefficient	Nordic countries (N=6) FORTA class / Consensus coefficient	Spain (N=8) FORTA class / Consensus coefficient	Poland (N=8) FORTA class / Consensus coefficient	UK/Ireland (N=9) FORTA class / Consensus coefficient	Germany /Austria (N=21) FORTA class / Consensus coefficient	Mean consensus coefficient	EURO-FORTA Class (original FORTA class in parentheses if different from consensus results)
Substance/Group										
Calcium and vitamin D supplements (as prophylaxis for persons ≥65 years)	A	A 0.833	A 1.000	A 1.000	A 0.929	A 0.857	A 0.813	A 1.000	0.919	A

Parenteral bisphosphonates (e.g. ibandronate, IV every 3 months)	A	A 0.833	A 0.857	A 1.000	B 0.643 (R2)	A 0.857	A 0.889	A 1.000	0.868	A
Denosumab	A	B 0.333 (R2)	A 1.000	A 0.900	B 0.571 (R2)	A 0.929	A 0.857	A 0.947	0.791	A
Raloxifene for women	A	B 0.625 (R2)	B 0.600 (R2)	B 0.600 (R2)	B 0.643 (R2)	A 0.929 (R2)	B 0.500 (R2)	A 0.973	0.696	(A) B
Bisphosphonates, oral	B	B 0.750 (R2)	B 0.857	B 0.750 (R2)	B 0.857 (R2)	B 0.857 (R2)	B 0.813 (R2)	B 0.775 (R2)	0.808	B
Teriparatide	C	C 1.000	B 0.375 (R2)	C 1.000	C 0.857	C 1.000	C 0.938	C 0.894	0.866	C
Alfacalcidol	C	C 0.875	C 0.929	C 1.000	C 1.000	C 0.929	C 0.938	C 1.000	0.953	C
Parathormone	C	C 0.833	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 0.921	0.965	C
Strontium ranelate	D	D 1.000	D 0.857	D 1.000	D 0.929	D 0.857	D 1.000	D 0.947	0.941	D
Nandrolone decanoate	D	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	1.000	D
Fluoride	D	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	1.000	D
Hormone replacement therapy (HRT): estrogen, except for perimenopausal)	D	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 0.857	D 0.950	0.972	D

		France (N=5)	Italy (N=7)	Nordic countries (N=6)	Spain (N=8)	Poland (N=8)	UK/Ireland (N=9)	Germany /Austria (N=21)		EURO-FORTA Class
TYPE II DIABETES MELLITUS	Suggested FORTA class	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	Mean consensus coefficient	(original FORTA class in parentheses if different from consensus results)
Substance/group										
DPP4 (Dipeptidylpeptidase) Inhibitors	A	B 0.625 (R2)	A 0.929	B 0.667 (R2)	A 0.857	B 0.643 (R2)	B 0.357 (R2)	A 0.900	0.711	(A) B
Insulin and insulin analogs (if absolutely necessary)	B	A 0.625 (R2)	B 0.857	A 0.667 (R2)	B 0.857	B 0.929	B 0.813	B 0.825	0.796	B
Metformin	B	B 0.875	A 0.583 (R2)	B 0.900	A 0.571 (R2)	B 0.810	B 0.813	B 0.900	0.779	B
GLP1 (Glucagon-Like Peptide-1) analogs	B	B 0.875 (R2)	B 0.833	B 1.000	B 0.929	B 1.000	B 0.929	B 0.916	0.926	B
Acarbose	B	C 0.625 (R2)	B 0.833 (R2)	B 0.833	B 0.786 (R2)	B 0.929	C 0.286 (R2)	C 0.579 (R2)	0.696	B
3rd generation sulfonylureas (for example, glimepiride)	C	C 0.875	C 0.881	C 1.000	C 1.000	B 0.643 (R2)	C 0.813	C 0.875	0.870	C
Glinides (for example, nateglinide)	C	C 0.833	C 0.917	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 0.950	0.957	C
PPAR-γ Ligands (Peroxisomal										C

Proliferator-Activated Receptor gamma pioglitazone	C	D 0.625 (R2)	C 0.929	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 0.929	C 0.925	0.915	
	D	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	1.000	D
Gliflozins	D	D 1.000	D 0.861	D 0.833	D 0.929	D 1.000	C 0.643 (R2)	D 0.973	0.891	D
1st generation sulfonylureas (for example, glibenclamide)	D	D 1.000	D 0.929	D 1.000	D 1.000	D 0.833	D 0.813	D 0.900	0.925	D

		France (N=5)	Italy (N=7)	Nordic countries (N=6)	Spain (N=8)	Poland (N=8)	UK/Ireland (N=9)	Germany /Austria (N=21)		EURO-FORTA Class
DEMENTIA	Suggested FORTA class	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	Mean consensus coefficient	(original FORTA class in parentheses if different from consensus results)
Substance/group										
Acetylcholinesterase inhibitors e.g. donepezil, galantamine, rivastigmine (Only if indicated for the present stage of the disease)	B	B 0.875	B 0.929	B 1.000	B 0.938	B 0.875	B 0.944	B 0.868	0.918	B
Memantine	C	B 0.500 (R2)	C 0.929	C 0.833 (R2)	C 0.875	B 0.571 (R2)	C 0.750 (R2)	B 0.548 (R2)	0.715	C
Ginkgo biloba	C	C 0.875 (R2)	D 0.582 (R2)	D 0.500 (R2)	D 0.563 (R2)	D 0.643 (R2)	D 0.563 (R2)	C 0.825	0.650	(C) D

Statins	D	D 0.833	D 0.810	D 1.000 (R2)	D 0.875	D 0.857 (R2)	D 0.938	D 0.950	0.895	D
Selegiline	D	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000		D
Nimodipine	D	D 1.000	D 0.917	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	0.988	D
Ergoline derivatives	D	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	1.000	D
Piracetam	D	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 0.917	D 1.000	D 1.000	0.988	D
Pyritinol	D	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	1.000	D
Antioxidants: vitamin E, selenium, vitamin C	D	D 0.875	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 0.975	0.979	D
Phytotherapeutic agents, e.g. ginseng	D	D 0.875	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	0.982	D
Hormone preparations, e.g. DHEA (Dehydroepiandrosterone), testosterone	D	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	1.000	D
Antiphlogistics, e.g. indomethacin	D	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	1.000	D
Desferrioxamine	D	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	1.000	D
	Suggested FORTA class	France (N=5) FORTA class / Consensus coefficient	Italy (N=7) FORTA class / Consensus coefficient	Nordic countries (N=6) FORTA class / Consensus coefficient	Spain (N=8) FORTA class / Consensus coefficient	Poland (N=8) FORTA class / Consensus coefficient	UK/Ireland (N=9) FORTA class / Consensus coefficient	Germany /Austria (N=21) FORTA class / Consensus coefficient	Mean consensus coefficient	EURO-FORTA Class (original FORTA class in parentheses if different from consensus)

BEHAVIORAL AND PSYCHOLOGICAL SYMPTOMS OF DEMENTIA (BPSD)										results)
DEPRESSION										
Substance/group										
SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) citalopram/escitalopram, sertraline, fluoxetine in the usual dosages	C	B 0.625 (R2)	C 0.810	C 0.833 (R2)	C 0.813 (R2)	B 0.500 (R2)	C 0.875 (R2)	C 0.868	0.761	C
Mirtazapine (15-45mg/d)	C	C 0.875 (R2)	C 0.857	C 0.750 (R2)	C 0.813	C 0.786 (R2)	C 0.833	C 0.850	0.823	C
SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitors) venlafaxine, duloxetine	D	C 0.500 (R2)	C 0.600 (R2)	C 0.500 (R2)	C 0.500 (R2)	C 0.286 (R2)	C 0.625 (R2)	D 0.809	0.546	(D) C
BPSD: PARANOIA, HALLUCINATION	Suggested FORTA class	France (N=5) FORTA class / Consensus coefficient	Italy (N=7) FORTA class / Consensus coefficient	Nordic countries (N=6) FORTA class / Consensus coefficient	Spain (N=8) FORTA class / Consensus coefficient	Poland (N=8) FORTA class / Consensus coefficient	UK/Ireland (N=9) FORTA class / Consensus coefficient	Germany /Austria (N=21) FORTA class / Consensus coefficient	Mean consensus coefficient	EURO-FORTA Class (original FORTA class in parentheses if different from consensus results)
Substance/group										

Risperidone (initially 0.5-1 mg/d)	C	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 0.813	C 0.857	C 0.857 (R2)	C 0.833	0.909	C
Melperone (25-150mg/d)	C	D 0.500 (R2)	C 1.000	C 1.000	C 0.900	C 1.000	C 1.000	C 0.880	0.897	C
Quetiapine (25-200 mg/d)	C	C 0.875	C 0.929	C 1.000	C 0.938	B 0.643 (R2)	C 0.944	C 0.925	0.893	C
Aripiprazole (2-15 mg/d)	D	D 0.875	C 0.625 (R2)	C 0.700 (R2)	D 0.813	D 0.833 (R2)	C 0.667 (R2)	D 0.900	0.773	D
Haloperidol (initially 0.5 mg/d, max. 3 mg/d)	D	D 0.875	C 0.500 (R2)	C 0.583 (R2)	C 0.563 (R2)	C 0.571 (R2)	C 0.563 (R2)	D 0.833	0.641	(D) C
Clozapine (10-50 mg/d)	D	D 0.750 (R2)	D 0.917	D 1.000	D 0.938	D 1.000	D 0.917	D 0.976	0.928	D
BPSD: RESTLESSNESS, AGITATION, (AGGRESSIVENESS)	Suggested FORTA class	France (N=5) FORTA class / Consensus coefficient	Italy (N=7) FORTA class / Consensus coefficient	Nordic countries (N=6) FORTA class / Consensus coefficient	Spain (N=8) FORTA class / Consensus coefficient	Poland (N=8) FORTA class / Consensus coefficient	UK/Ireland (N=9) FORTA class / Consensus coefficient	Germany /Austria (N=21) FORTA class / Consensus coefficient	Mean consensus coefficient	EURO-FORTA Class (original FORTA class in parentheses if different from consensus results)
Substance/group										
Trazodone (50-200 mg/d)	C	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 0.875	C 0.929	C 1.000	C 0.928	0.962	C
Risperidone (initially 0.5-1 mg/d, Maximum 3 mg/d)	C	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 0.813	C 0.857 (R2)	C 0.889	C 0.880	0.920	C
Quetiapine (25-200 mg/d)	C	C 1.000	C 0.929	C 1.000	C 1.000	B 0.642 (R2)	C 1.000	C 0.976	0.935	C
Melperone (25-150	C	-	C	C	C	C	C	C	0.970	C

mg/d)			1.000	1.000	0.917	1.000	1.000	0.904		
Citalopram (10-30mg)	C	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 0.857	C 0.944	C 0.921	0.960	C
Clomethiazole (5-15 mg/d)	D	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 0.875	D 1.000	D 0.938	D 0.950	0.966	D
Pipamperone (20-120 mg/d)	C	D 0.667 (R2)	C 1.000	-	D 0.625 (R2)	D 0.667 (R2)	D 0.750 (R2)	C 0.894	0.767	(C) D
BPSD: SLEEP DISORDERS	Suggested FORTA class	France (N=5) FORTA class / Consensus coefficient	Italy (N=7) FORTA class / Consensus coefficient	Nordic countries (N=6) FORTA class / Consensus coefficient	Spain (N=8) FORTA class / Consensus coefficient	Poland (N=8) FORTA class / Consensus coefficient	UK/Ireland (N=9) FORTA class / Consensus coefficient	Germany /Austria (N=21) FORTA class / Consensus coefficient	Mean consensus coefficient	EURO-FORTA Class (original FORTA class in parentheses if different from consensus results)
Substance/group										
Slow-release melatonin (2-4 mg)	C	C 0.875	C 0.929	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 0.925	0.961	C
Tetracyclic antidepressant mirtazapine (15-30mg)	C	C 1.000	C 0.929	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 0.875	C 0.925	0.961	C
Tricyclic antidepressant doxepine (25-50 mg)	C	D 0.600 (R2)	C 0.917	C 1.000	C 0.875	D 0.571 (R2)	C 0.875	D 0.550 (R2)	0.770	C
Zopiclone (3.75-7.5 mg)	D	C 0.600 (R2)	C 0.625 (R2)	C 0.583 (R2)	C 0.643 (R2)	C 0.643 (R2)	C 0.688 (R2)	D 0.825	0.658	(D) C
Zolpidem*										

DEPRESSION Prophylaxis and therapy for patients with moderate to major depression		France (N=5)	Italy (N=7)	Nordic countries (N=6)	Spain (N=8)	Poland (N=8)	UK/Ireland (N=9)	Germany /Austria (N=21)	Mean consensus coefficient	EURO- FORTA Class (original FORTA class in parentheses if different from consensus results)
Substance/group	Suggested FORTA class	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient		
SSRIs (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)	B	B 1.000	B 0.929	B 1.000	B 0.938	B 0.786 (R2)	B 0.813	B 0.880	0.907	B
sertraline										
escitalopram	B	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 0.875	B 0.813	B 0.938 (R2)	B 0.904	0.933	B
citalopram	B	B 1.000	B 0.929	B 1.000	B 0.875	B 0.813	B 0.938 (R2)	B 0.928	0.926	B
Tricyclic antidepressant nortriptyline	C	C 0.800 (R2)	C 0.857	C 1.000	D 0.688 (R2)	D 0.583 (R2)	C 0.813	C 0.904	0.806	C
Tetracyclic antidepressant mirtazapine	C	C 0.875	C 0.857	C 0.917	C 0.938	C 0.938	B 0.688 (R2)	C 0.857	0.867	C
SNRIs (Serotonin- Noradrenalin Reuptake Inhibitors)									0.901	C
venlafaxine	C	C 0.875	C 0.857	C 1.000	C 1.000	C 0.813	C 0.813	C 0.952		
duloxetine	C	C 0.875	C 0.810	C 1.000	C 1.000	C 0.938	C 0.875	C 0.904	0.915	C
Monoamine oxidase A (MAO) inhibitor moclobemide	C	C 0.875	C 0.917	C 1.000	C 0.813	C 0.875	C 0.917	C 0.904	0.900	C

Dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor bupropion	C	C 0.800 (R2)	C 1.000	C 1.000	C 0.938	C 0.938	C 1.000	C 0.904	0.940	C
Vortioxetine	C	-	C 0.875	C 0.875	C 0.875	C 0.875	C 0.833	C 0.888	0.870	C
Trazodone	C	C 1.000	C 0.857	-	C 0.938	C 0.813	C 0.833	C 0.904	0.891	C
Olanzapine	C	C 1.000	C 0.929	C 0.875	C 0.929	C 1.000	D 0.625 (R2)	C 0.904	0.895	C
Quetiapine	C	C 1.000	C 0.929	D 0.583 (R2)	C 0.875	C 0.875	D 0.750 (R2)	C 0.928	0.849	C
Benzodiazepines: General	D	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	1.000	D
Long-acting,	D	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	1.000	D
Short-acting	C	C 1.000	C 0.857	D 0.500 (R2)	D 0.500 (R2)	C 0.917	D 0.625 (R2)	C 0.976	0.768	C
St. John's Wort	D	-	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 0.875	D 1.000	D 1.000	0.980	D
Agomelatine	D	D 0.833	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 0.900	0.962	D
Selective noradrenaline re- uptake inhibitor reboxetine	D	D 1.000	D 0.917	D 1.000	D 1.000	D 0.929	D 1.000	D 0.952	0.971	D

		France (N=5)	Italy (N=7)	Nordic countries (N=6)	Spain (N=8)	Poland (N=8)	UK/Ireland (N=9)	Germany /Austria (N=21)	Mean consensus coefficient	EURO-FORTA Class <small>(original FORTA class in parentheses if different from consensus results)</small>
BIPOLAR DISORDER	Suggested FORTA class	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient		
Substance/group										
Quetiapine	B	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 0.857	B 0.976	0.976	B
Lithium	B	C 0.750 (R2)	C 0.600 (R2)	C 0.583 (R2)	B 0.857	C 0.583 (R2)	B 0.813 (R2)	B 0.875	0.723	(B) C
Valproic acid	C	C 1.000	C 0.929	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 0.952	0.983	C
Lamotrigine	C	C 1.000 (R2)	C 0.929	C 1.000	C 0.929	C 1.000	C 1.000	C 0.975	0.976	C
Carbamazepine	D	D 0.833	D 0.810	D 1.000	D 0.929	D 0.643 (R2)	D 1.000	D 1.000	0.888	D

		France (N=5)	Italy (N=7)	Nordic countries (N=6)	Spain (N=8)	Poland (N=8)	UK/Ireland (N=9)	Germany /Austria (N=21)	Mean consensus coefficient	EURO-FORTA Class <small>(original FORTA class in parentheses if different from consensus results)</small>
INSOMNIA / SLEEP DISORDERS	Suggested FORTA class	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient		
Substance/group										
Melatonin (slow-release)	B	-	B 0.857	C 0.700 (R2)	B 0.875	B 0.813	B 0.833	B 0.875	0.826	B

ω1-Benzodiazepine agonists zolpidem zaleplone	C	C 0.900 (R2)	C 1.000	C 0.917	C 0.938	C 0.875	C 0.929	C 0.904	0.923	C
	C	-	C 1.000	C 0.875	C 0.938	C 0.875	C 0.929	C 0.928	0.924	C
Non-benzodiazepine hypnotic zopiclone	C	C 0.800 (R2)	C 0.929	C 0.917	C 1.000	C 0.875	C 0.875	C 0.904	0.900	C
Butyrophenone derivative pipamperone	C	D 0.500 (R2)	C 1.000	-	C 0.917	C 1.000	C 1.000	C 0.975	0.899	C
Melperone	C	-	C 1.000	-	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 0.976	0.995	C
Tetracyclic antidepressant Mirtazapine	C	C 1.000	C 0.929	C 0.917	C 1.000	C 1.000	C 0.857	C 0.900	0.943	C
Tricyclic antidepressant doxepine	C	D 0.600 (R2)	D 0.500 (R2)	D 0.500 (R2)	D 0.563 (R2)	D 0.583 (R2)	D 0.688 (R2)	D 0.600 (R2)	0.576	(C) D
Benzodiazepines, e.g. oxazepam (medium half-life) triazolam (very short half-life)	D	C 0.600 (R2)	D 0.881	C 0.700 (R2)	D 0.813	D 1.000	D 1.000	D 0.952	0.849	D
	D	D 0.833	D 0.929	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 0.929	D 0.857	0.935	D
Antihistamine diphenhydramin	D	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 0.938	D 1.000	D 0.875	D 1.000	0.973	D
Sigma receptor agonist opipramole	D	D 1.000	D 1.000	-	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 0.976	0.996	D

CHRONIC PAIN	Suggested FORTA class	France (N=5)	Italy (N=7)	Nordic countries (N=6)	Spain (N=8)	Poland (N=8)	UK/Ireland (N=9)	Germany /Austria (N=21)	Mean consensus coefficient	EURO-FORTA Class <small>(original FORTA class in parentheses if different from consensus results)</small>
		FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient		
Substance/group										
Paracetamol (acetaminophen)	A	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 0.875	A 1.000	A 0.950	0.975	A
Opioids, e.g. buprenorphine, oxycodone, hydromorphone	B	B 1.000	B 0.929	B 1.000	B 0.938	B 0.875	B 0.944	B 0.975	0.952	B
Tilidine/naloxone	C	-	C 0.900	C 1.000	C 1.000	C 0.917	C 0.900	C 0.900	0.936	C
Oxycodone/naloxone	C	C 0.833	B 0.750 (R2)	C 1.000	C 1.000	C 0.857	C 0.813	C 0.900	0.879	C
Morphine	C	C 0.875	C 0.860	C 0.917	C 0.938	C 0.813	C 0.875 (R2)	C 0.900	0.883	C
SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) / SNRI (Serotonin-Norepinephrine-Reuptake Inhibitor), e.g. venlafaxine (only if absolutely necessary)	C	C 0.833	C 0.881	C 0.875	C 1.000	C 1.000	C 0.857	C 0.916	0.909	C

Antiepileptic agents (only for neuropathic pain)	C	B 0.625 (R2)	C 0.857	C 1.000	C 0.875	C 0.813	C 0.857	C 0.950	0.854	C
Pregabalin/gabapentin	D	D 0.833	D 0.929	D 1.000	D 0.813	D 0.813	D 0.875 (R2)	D 1.000	0.895	D
Carbamazepine	D	D 0.833	D 0.929	D 1.000	D 0.813	D 0.813	D 0.875 (R2)	D 1.000	0.895	D
Metamizole	B	-	C 0.750 (R2)	-	B 0.938	B 0.875	D 0.250 (R2)	B 0.916	0.746	(B) C
Tricyclic antidepressant amitriptyline	D	D 1.000	D 1.000	D 0.917	D 0.813	D 0.938	D 0.750 (R2)	D 0.900	0.903	D
NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, for long-term use), e.g. naproxen	D	D 1.000	D 0.857	D 1.000	D 0.938	D 0.857 (R2)	D 0.929	D 0.947	0.933	D
cox-2 inhibitors, e.g. celecoxib	D	D 1.000	D 0.750 (R2)	D 1.000	D 1.000	D 0.813	D 0.929	D 0.921	0.916	D
Tramadol*										

EPILEPSY	Suggested FORTA class	France (N=5)	Italy (N=7)	Nordic countries (N=6)	Spain (N=8)	Poland (N=8)	UK/Ireland (N=9)	Germany /Austria (N=21)	Mean consensus coefficient	EURO-FORTA Class <small>(original FORTA class in parentheses if different from consensus results)</small>
		FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient		

										consensus results)
Substance/group										
Levetiracetam	B	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 0.929	B 0.929	B 0.950	0.973	B
Lamotrigine	B	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 0.938	B 1.000	B 1.000	B 0.925	0.980	B
Gabapentin	B	B 1.000	B 1.000	B 0.875	B 0.938	B 1.000	B 0.813	B 0.921	0.935	B
Pregabalin	C	C 0.833	B 0.700 (R2)	B 0.700 (R2)	C 0.813	C 0.813	C 0.938 (R2)	C 0.888	0.812	C
Lorazepam (emergency use)	B	C 0.750 (R2)	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 0.944	0.956	B
Lorazepam (long-term use)	D	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 0.900	D 0.917	D 1.000	0.983	D
Topiramate	B	B 0.833	B 0.933	C 0.500 (R2)	B 0.938	B 1.000	B 1.000	B 0.884	0.870	B
Valproic acid	C	C 1.000	C 0.929	C 0.875	C 1.000	C 0.938	C 0.813	C 0.973	0.933	C
Eslicarbazepine	C	-	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 0.900	C 1.000	0.983	C
Lacosamide	C	-	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 0.917	C 1.000	0.986	C
Zonisamide	C	-	C 1.000	C 1.000	C 0.900	C 1.000	C 0.917	C 1.000	0.970	C
Carbamazepine	C	C 1.000	C 1.000	C 0.875	C 0.938	C 0.938	C 0.875	C 0.972	0.943	C

Diazepam (emergency use)	C	C 1.000	C 0.857	B 0.500 (R2)	C 1.000	C 1.000	C 0.833	C 0.894	0.869	C
Diazepam (long-term use)	D	D 1.000	D 0.857	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	0.980	D
Midazolam (emergency use)	C	C 1.000	C 1.000	C 0.875	C 0.938	C 1.000	C 0.857	C 0.947	0.945	C
Midazolam (long-term use)	D	-	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 0.916	0.970	D
Oxcarbazepine	C	C 1.000	C 0.800 (R2)	D 0.667 (R2)	C 0.813	C 0.833	C 0.875 (R2)	C 0.944	0.847	C
Phenytoin	D	D 0.833	D 1.000	D 1.000	D 0.938	D 0.929	D 0.813 (R2)	D 1.000	0.930	D
Phenobarbital	D	D 0.833	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 0.938	D 1.000	0.967	D
Ethosuximide	D	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	1.000	D

		France (N=5)	Italy (N=7)	Nordic countries (N=6)	Spain (N=8)	Poland (N=8)	UK/Ireland (N=9)	Germany /Austria (N=21)	Mean consensus coefficient	EURO-FORTA Class (original FORTA class in parentheses if different from consensus results)
Substance/group										
L-DOPA	A	A 0.875	A 0.857	A 0.917 (R2)	A 0.875	A 0.833	A 0.889	A 1.000	0.892	A
COMT (Catechol-O-Methyltransferase) Inhibitor	B	B 0.833	B 1.000	B 0.900	B 1.000	B 1.000	B 0.875	B 0.973	0.940	B

entacapone											
Dopamine agonists, e.g.											
ropinirole	B	B 0.833	C 0.700 (R2)	B 0.875 (R2)	B 0.857	B 0.813	B 0.833	B 0.921	0.833	B	
pramipexole	B	B 0.833	C 0.625 (R2)	B 0.833 (R2)	B 0.857	C 0.714 (R2)	B 0.833	B 0.925	0.803	B	
Piribedil, quinagolide, rotigotine	B	B 0.833	B 0.917	B 1.000	B 0.929	B 1.000	B 0.857	B 0.968	0.929	B	
MAO-B inhibitors											
rasagiline	C	C 1.000	C 0.917	C 0.900	C 1.000	C 1.000	C 0.875	C 1.000	0.956	C	
selegiline	D	D 0.833 (R2)	C 0.600 (R2)	C 0.625 (R2)	C 0.500 (R2)	D 0.786 (R2)	C 0.625 (R2)	D 0.975	0.706	(D) C	
Glutamate antagonists amantadine	D	D 0.833	D 0.833	C 0.500 (R2)	D 0.929	D 0.857 (R2)	D 0.833	D 0.921	0.815	D	
Bromocriptine, cabergoline	D	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	1.000	D	
Anticholinergics biperidene	D	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 0.917	D 0.975	0.985	D	

INCONTINENCE Drug therapy for urge incontinence	Suggested FORTA class	France (N=5)	Italy (N=7)	Nordic countries (N=6)	Spain (N=8)	Poland (N=8)	UK/Ireland (N=9)	Germany /Austria (N=21)	Mean consensus coefficient	EURO- FORTA Class (original FORTA class in parentheses if different from consensus results)
Substance/group										
Fesoterodine	B	D	B	B	B	B	C	B	0.837	B

Tolterodine	C	0.500 (R2) D 0.666 (R2)	0.833 C 1.000	1.000 C 1.000	0.833 (R2) C 1.000	1.000 C 1.000	0.750 (R2) C 1.000	0.944 C 0.975	0.949	C
Tropium chloride	C	C 0.625 (R2)	C 1.000	C 1.000	C 0.929	C 0.917	C 1.000	C 0.875	0.907	C
Extended-release oxybutynin	C	C 0.833	C 1.000	C 0.917	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 1.000	0.964	C
Immediate-release oxybutynin	D	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 1.000	D 0.929	D 1.000	D 1.000	0.990	D

GASTROINTESTINAL ILLNESSES/ CONCOMITANT THERAPY WITH NSAIDs	Suggested FORTA class	France (N=5)	Italy (N=7)	Nordic countries (N=6)	Spain (N=8)	Poland (N=8)	UK/Ireland (N=9)	Germany /Austria (N=21)	Mean consensus coefficient	EURO- FORTA Class (original FORTA class in parentheses if different from consensus results)
Substance/group										
Proton pump inhibitors (PPI), only if absolutely necessary	B	B 0.875	B 1.000	B 1.000	B 0.929	B 1.000	B 0.907	B 0.916	0.947	B
H ₂ receptor antagonists	C	C 0.875	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 0.875	C 0.889	C 0.975	0.945	C

	Suggested FORTA	France (N=5)	Italy (N=7)	Nordic countries (N=6)	Spain (N=8)	Poland (N=8)	UK/Ireland (N=9)	Germany /Austria (N=21)	Mean consensus coefficient	EURO-FORTA Class (original FORTA class in parentheses if
--	--------------------	-----------------	-------------	------------------------------	-------------	-----------------	---------------------	-------------------------------	----------------------------------	--

Anemia	class									different from consensus results)
Substance/group										
Substitution (iron, vitamin B12, folic acid in cases of deficiency)	A	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 1.000	1.000	A
Erythropoetin-stimulating agents (ESA) in patients with renal insufficiency	A	A 1.000	A 1.000	A 0.900	A 0.929	A 1.000	A 0.875	A 0.947	0.950	A
Iron substitution in patients with cardiac insufficiency	A	A 0.875	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 0.929	A 1.000	A 0.921	0.961	A
Proof of iron deficiency	B	B 0.875 (R2)	B 0.917	B 0.833	B 0.857 (R2)	B 0.833	C 0.375 (R2)	B 0.842	0.790	B
No proof of iron deficiency										

	class	France (N=5)	Italy (N=7)	Nordic countries (N=6)	Spain (N=8)	Poland (N=8)	UK/Ireland (N=9)	Germany/Austria (N=21)	Mean consensus coefficient	EURO-FORTA Class <small>(original FORTA class in parentheses if different from consensus results)</small>
ONCOLOGICAL DISEASES: SOLID TUMORS	Suggested FORTA class	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient	FORTA class / Consensus coefficient		
INDICATION										
Substance/group										

BREAST CANCER										
Adjuvant therapy										
Hormone therapy, e.g. tamoxifen	B	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 0.888	0.984	B
aromatase inhibitors	B	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 0.917	B 1.000	B 1.000	B 0.888	0.972	B
Immunotherapy / "Targeted" therapy Trastuzumab	B	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 0.875	B 0.857	0.960	B
Chemotherapy, e.g. CMF (Combination cyclophosphamide, methotrexate, 5-Fluorouracil)	C	C -	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 0.833	C 1.000	C 0.928	0.960	C
AC/EC Regimen (anthracycline/epirubicin, cyclophosphamide)	C	C -	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 0.833	C 1.000	C 0.928	0.960	C
BREAST CANCER Advanced Stage										
Hormone therapy, e.g. tamoxifen, aromatase inhibitors	B	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 0.857	0.980	B
Immunotherapy/ Targeted Therapy Trastuzumab/ lapatinib	B	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 0.875	B 1.000	0.982	B

Chemotherapy, e.g. anthracyclins, taxanes	C	C	1.000	1.000	1.000	0.875	1.000	0.916	0.965	C
VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibition Bevacizumab	D	D	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.666 (R2)	0.944	D
COLORECTAL CARCINOMA Adjuvant Therapy										
FOLFOX Regimen (Folinic acid, Fluorouracil, Oxaliplatin)	C	C	1.000	1.000	0.900	1.000	1.000	0.250 (R2)	0.858	C
5-Fluorouracil based infusion regimen	C	C	1.000	1.000	0.900	1.000	1.000	0.900	0.967	C
Capecitabine	C	C	1.000	1.000	0.900	1.000	1.000	0.900	0.967	C
COLORECTAL CARCINOMA Advanced stage										
Chemotherapy FOLFOX (Folinic acid, Fluorouracil, Oxaliplatin)	C	C	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.900	0.983	C
VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibition Bevacizumab	C	C	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.900	0.983	C
EGFR (Epidermal-Growth-Factor-Receptor) Inhibition Cetuximab	C	C	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	C
	C	C	C	C	C	C	C	C	0.983	C

Panitumumab		-	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.900		
BRONCHIAL CARCINOMA Adjuvant therapy										
Adjuvant chemotherapy (cisplatin-based)	C	C	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.900	0.983	C
BRONCHIAL CARCINOMA Advanced Stage										
Docetaxel	B	B	-	1.000	1.000	1.000 (R2)	0.875	1.000	0.975	B
Vinorelbine	B	B	1.000	1.000	1.000	1.000 (R2)	0.833	1.000	0.967	B
Primary combination therapy cisplatin/gemcitabine, or cisplatin/vinorelbine	C	C	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.916	0.986	C
GASTRIC CANCER										
ECF Regime (Epirubicin, Cisplatin, 5-Fluorouracil)	B	B	1.000	1.000	1.000	0.833	0.500 (R2)	1.000	0.889	B
ONCOLOGICAL DISEASES HEMATOLOGICAL	Suggested FORTA class	France (N=5) FORTA class / Consensus coefficient	Italy (N=7) FORTA class / Consensus coefficient	Nordic countries (N=6) FORTA class / Consensus coefficient	Spain (N=8) FORTA class / Consensus coefficient	Poland (N=8) FORTA class / Consensus coefficient	UK/Ireland (N=9) FORTA class / Consensus coefficient	Germany /Austria (N=21) FORTA class / Consensus coefficient	Mean consensus coefficient	EURO-FORTA Class (original FORTA class in parentheses if

NEOPLASIAS											different from consensus results)
INDICATION Substance/group											
MDS (Myelodysplastic syndrome) Azacytidine	B	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 0.833	B 1.000	B 0.916	0.964		B
AML (Acute myeloid leukemia) Anthracyclines + cytosine arabinoside (cytarabine)	B	B -	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000	C 0.667 (R2)	B 0.900	0.928		B
CLL (Chronic lymphatic leukemia) Chlorambucil, Fludarabin, Bendamustin	B	B -	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 0.900	B 0.857	0.960		B
CLL Obinutuzumab	B	B -	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 0.928	0.988		B
CLL Rituximab	B	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 0.875	B 0.916	0.970		B
Multiple myeloma Primary therapy with prednisolone	B	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 0.928	0.990		B

thalidomide	B	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000 (R2)	B 0.900	B 0.928	0.975		B
melphalan	B	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 0.900	B 1.000	0.986		B
Bortezomib	B	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 0.875	B 0.916	0.970		B
Lenalidomide	B	B 1.000	B -	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 0.875	B 1.000	0.980		B
CLL Ibrutinib	C	C -	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 0.916	0.986		C
CLL Idelalisib	C	C -	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 1.000	C 1.000	1.000		C
ONCOLOGICAL SUPPORTIVE THERAPY	Suggested FORTA class	France (N=5) FORTA class / Consensus coefficient	Italy (N=7) FORTA class / Consensus coefficient	Nordic countries (N=6) FORTA class / Consensus coefficient	Spain (N=8) FORTA class / Consensus coefficient	Poland (N=8) FORTA class / Consensus coefficient	UK/Ireland (N=9) FORTA class / Consensus coefficient	Germany /Austria (N=21) FORTA class / Consensus coefficient	Mean consensus coefficient		EURO-FORTA Class (original FORTA class in parentheses if different from consensus results)
Substance/group											
G-CSF (Granulocyte Colony Stimulation Factor)	A	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 1.000	A 0.833	A 1.000	A 1.000	0.976		A
Antiemetic agents (e.g. 5-HT receptor inhibitors)	A	A 0.875	A 1.000	A 1.000	A 0.929	A 0.833	A 1.000	A 1.000	0.948		A

Erythropoiesis Stimulating Agents, ESA	B	B 0.833	B 1.000	B 1.000	B 1.000	B 0.833	B 1.000	B 0.954	0.946		B
--	---	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	-------	--	---