

## CAPÍTULO 2

### ABORDAGENS E DESAFIOS NA GESTÃO DA POLIFARMÁCIA EM PACIENTES COM DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Ana Paula Porto Campos e Campos;  
Bárbara Aparecida de Souza e Souza;  
Diego Farias Costa;  
Erica Bragato Pardini Elias;  
Luciano Leandro da Silva;  
Maria Yannick De Montreuil Carmona;  
Saulo Peconick Ventura;  
Vanessa Sampaio Cardoso da Cunha;  
Wesley Richer Carvalho Rodrigues.

---

#### RESUMO

O número de idosos está aumentando em todo o mundo. À medida que mais pessoas têm a oportunidade de viver uma vida longa, muitas também enfrentarão um período de vida caracterizado pela coexistência de múltiplos problemas de saúde. O aumento de idosos multimórbidos com regimes medicamentosos complexos continuará a ser um desafio para o sistema de saúde nos próximos anos. A polifarmácia pode ser uma resposta para o manejo de problemas de saúde complexos em idosos. No entanto, existe a preocupação de que muitos idosos estejam usando uma quantidade elevada de medicamentos. Combinações complexas de medicamentos podem alterar os benefícios de medicamentos individuais, tornando-os prejudiciais quando utilizados em um regime medicamentoso complexo. A farmacoterapia cardiovascular em idosos é um exemplo de complexidade, pois as alterações relacionadas à idade na composição corporal, função dos órgãos, mecanismos homeostáticos e comorbidades modificam as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas de muitos medicamentos cardiovasculares e não cardiovasculares comumente usados. Além disso, a polifarmácia aumenta o risco de reações adversas e interações medicamentosas, o que, por sua vez, pode levar ao aumento da morbimortalidade e dos custos de saúde.

**Palavras-chave:** Farmacoterapia. Interações medicamentosas. Terapia combinada. Prescrição de medicamentos. Doenças cardiovasculares.

## **1. INTRODUÇÃO**

Definida como o uso simultâneo de cinco ou mais medicamentos diários, a polifarmácia se torna cada vez mais comum com o processo de envelhecimento. A definição de idoso, nesse caso, varia na literatura, podendo considerar pessoas com mais de 65 anos de idade, de acordo com as recomendações do Center for Disease Control and Prevention (CDC), ou indivíduos com mais de 70 ou 75 anos de idade, com base no American College of Cardiology /Diretrizes da American Heart Association (ACC/AHA) para prevenção primária e manejo de infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST), respectivamente<sup>1-3</sup>.

Outra consideração na administração farmacoterápica para idosos é a discrepância entre idade cronológica e fisiológica, sendo que essa última correspondente à carga de comorbidades. O manejo de múltiplas condições crônicas – orientado por diretrizes de tratamento específicas de cada doença – é um dos principais contribuintes para a polifarmácia<sup>1,4</sup>. Por isso, ao avaliar a adequação da farmacoterapia na população geriátrica, várias questões importantes devem ser levadas em conta. A primeira delas se refere às diretrizes de tratamento estabelecidas para populações mais jovens, que contribuem para que os dados sobre os benefícios em adultos mais velhos se mantenham escassos<sup>5</sup>.

A segunda indica que o envelhecimento promove alterações fisiológicas com potencial de afetar a depuração dos medicamentos e a terceira corresponde ao declínio cognitivo, capaz de limitar a capacidade do paciente de gerir regimes medicamentosos complexos<sup>6,7</sup>. Isso sem contar que a polifarmácia aumenta o risco de interações medicamentosas. Reunidos, esses fatores podem predispor os idosos ao acúmulo de medicamentos e a efeitos adversos graves. Por outro lado, o subtratamento, quando a terapia é suspensa apesar de mostrar benéfica a longo prazo, também é comum na população idosa<sup>3</sup>.

Nesse caso, é necessário manter um equilíbrio entre o tratamento excessivo que leva à polifarmácia problemática secundária ao uso de medicamentos na ausência de indicações fortes, e o subtratamento quando a terapia não é prescrita apesar de um benefício claro. O objetivo, portanto, é polifarmácia apropriada, utilizando regimes de medicação otimizados, de acordo com as melhores práticas clínicas e a melhora dos resultados dos pacientes. É importante que os médicos revisem regularmente a adequação dos medicamentos tanto na clínica como nos ambientes de cuidados intensivos. Além disso, o envolvimento dos pacientes e das famílias no processo de tomada de decisão compartilhada ajuda a garantir sua compreensão das mudanças na gestão médica e a melhorar a qualidade de vida<sup>5</sup>.

A American Geriatric Society (AGS) e o National Institute on Aging (NIA), por exemplo, desenvolveram ferramentas para identificar medicamentos potencialmente inadequados para idosos, delinear prioridades e princípios orientadores para o uso seguro de fármacos, ao mesmo tempo

que promovem pesquisas sobre práticas de prescrição em populações idosas<sup>8,9</sup>. Recentemente atualizados, os AGS Beers Criteria oferecem uma lista de medicamentos inapropriados para pacientes idosos<sup>8</sup>, enquanto os critérios STOPFrail se aplicam especificamente aos pacientes mais vulneráveis e frágeis e os critérios STOPP/START descrevem o uso de software para auxiliar na detecção de medicamentos inadequados<sup>10</sup>.

Especificamente em pacientes com doenças cardiovasculares (DCV), a prevalência geral de polifarmácia varia de 10% a mais de 90%, dependendo do cenário clínico e da definição de polifarmácia utilizada. Entre 2015 e 2019, 41,9% dos idosos com 65 anos ou mais relataram o uso de cinco ou mais medicamentos prescritos nos últimos 30 dias, um aumento em relação aos 27,1% relatados entre 1999 e 2002<sup>11</sup>, uma realidade que exige uma maior conscientização sobre os problemas causados pelo uso de múltiplos medicamentos e possíveis consequências ao sistema cardiovascular.

## **2. ENVELHECIMENTO E DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

O aumento progressivo da expectativa de vida ao longo do último século resultou em um crescimento expressivo no número de pessoas idosas, definidas como aquelas com mais de 65 anos de idade. Atualmente, indivíduos acima de 75 anos de idade representam a população que mais cresce nos países ocidentais. Em 2030, considera-se que a população com mais de 65 anos registre um aumento de até 23% na União Europeia e de 20% nos Estados Unidos<sup>12</sup>. As alterações demográficas, por sua vez, estão gerando um crescimento aumento progressivo do número de idosos que vivem com 2 ou mais condições crônicas simultaneamente (multimorbidade) e estados de saúde complexos (síndromes geriátricas), necessitando de múltiplos medicamentos (polifarmácia)<sup>4,13</sup>.

Avanços específicos na prevenção e no tratamento das doenças cardiovasculares (DCV) promoveram um declínio na morbidade e mortalidade cardiovascular, contribuindo para que muitos pacientes sobrevivam a um ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral (AVC) e sofram de insuficiência cardíaca (IC) de diferentes etiologias. Na Tabela 1 consta um resumo das principais características dos idosos com DCV<sup>13,14</sup>.

**Tabela 1.** Características dos idosos com doenças cardiovasculares

1. O envelhecimento está associado a alterações fisiológicas na estrutura e função dos órgãos e nos mecanismos homeostáticos
<ul style="list-style-type: none"><li>• Isso altera as propriedades farmacodinâmicas/farmacocinéticas de medicamentos cardiovasculares;</li></ul>
2. Vulnerabilidade: maior propensão a adoecer
<ul style="list-style-type: none"><li>• Muitos idosos apresentam 2 ou mais condições médicas ou psiquiátricas crônicas simultaneamente (multimorbidade);</li></ul>

- Produz comprometimento físico, limitação funcional e incapacidade, fragilidade, prejudica a qualidade de vida e aumenta o sedentarismo;
- Síndromes geriátricas: comprometimento cognitivo e delírio, quedas, úlceras por pressão, incontinência urinária, declínio funcional;

3. Polifarmácia: idosos usam vários medicamentos (prescritos, de venda livre, medicamentos alternativos/fitoterápicos, vitaminas e suplementos)

- Maior risco de polifarmácia inadequada: uso excessivo, subutilização, uso indevido, medicamentos desnecessários, inapropriados ou prejudiciais;
- Maior risco de reações adversas a medicamentos e interações medicamentosas e medicamentosas-doenças.

### 3. MAIOR RISCO CARDIOVASCULAR

O envelhecimento produz várias alterações estruturais e funcionais no sistema cardiovascular que podem aumentar a suscetibilidade dos indivíduos idosos a desenvolver DCV, que representam as condições mais prevalentes nessa faixa etária<sup>14,15</sup>. A prevalência de DCV cresce 65 a 70% em pessoas com idade entre 60 a 79 anos para 79 a 86% naquelas com idade superior a 80 anos. Importante destacar que diversas condições cardiovasculares, como hipertensão sistólica isolada, IC com fração de ejeção preservada e estenose aórtica calcificada/degenerativa, são mais prevalentes em idosos<sup>13-15</sup>.

Entre os 46,3 milhões de idosos beneficiários do sistema de seguros de saúde dos Estados Unidos, conhecido como Medicare, a prevalência de hipertensão, hipercolesterolemia, doença cardíaca isquêmica (DIC), diabetes e IC foi de 61%, 48%, 38%, 28% e 17%, respectivamente. Desse total, 27% dos pacientes com hipertensão e cerca de 65% daqueles com IC tinham 5 ou mais condições crônicas de saúde concomitantes<sup>16</sup>.

Devido à alta prevalência de DCV em idosos, os medicamentos cardiovasculares estão entre os fármacos mais utilizados nessa população. Na pesquisa de medicamentos domiciliares do National Social Life, Health and Aging Project, entre os 20 medicamentos mais comumente prescritos para idosos nos Estados Unidos os destaques eram agentes antiplaquetários (aspirina, clopidogrel), estatinas (atorvastatina, sinvastatina), agentes redutores de glicose (metformina), beta- bloqueadores (metoprolol, atenolol), inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs: lisinopril), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs: valsartan), diuréticos (hidroclorotiazida), bloqueadores dos canais de cálcio (amlodipina) e anticoagulantes<sup>17,18</sup>.

### 4. MÚLTIPLAS COMORBIDADES

A maioria dos pacientes idosos com DCV apresenta outras patologias além dos problemas cardiovasculares em si<sup>13,16</sup>. Por isso, devem ser avaliados para comorbidades cardiovasculares e não cardiovasculares e, quando presentes, pacientes não cardiovasculares devem ser tratados com

medicamentos adequados que possam melhorar os sintomas e desfechos, mas não exacerbem a doença cardiovascular. Interessante notar que os estados de doença no mesmo paciente estão interrelacionados no sentido de que a doença em um órgão facilita o desenvolvimento e a progressão da doença em outro órgão, o que pode ter um impacto substancial no prognóstico e no tratamento de cada condição<sup>13,14</sup>.

A hipertensão, por exemplo, produz danos no coração, vasos, rins e sistema nervoso central, enquanto o diabetes pode resultar em doenças cardíacas, AVC, doença renal crônica (DRC) e danos nos nervos e nos olhos. Pacientes com DRC, por sua vez, apresentam risco cardiovascular elevado, manifestando-se como DIC, IC, arritmias e morte súbita cardíaca. Risco aumentado de DCV e aterosclerose acelerada são relatados em quase todas as condições reumatológicas e a cardiotoxicidade induzida por medicamentos anticâncer representa uma das principais causas de morbidade e mortalidade entre os sobreviventes do câncer<sup>13,14</sup>.

A multimorbidade agrava o quadro clínico, o diagnóstico e a tomada de decisões, promove cuidados fragmentados, contribui para o declínio do estado funcional e da qualidade de vida e aumenta a fragilidade, a utilização de recursos de saúde (consultas ambulatoriais, hospitalizações) e mortalidade<sup>13,19</sup>. Além disso, aumenta a complexidade do tratamento medicamentoso (polifarmácia) e o risco de reações adversas a medicamentos, interações medicamentosas e interações medicamentosas com doenças. Mais de 1/5 dos idosos com multimorbidade recebem medicamentos que podem afetar adversamente uma condição coexistente<sup>6,13,14</sup>.

Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e alguns medicamentos anticancerígenos podem piorar a IC (antraciclina, carfilzomibe, ciclofosfamida, docetaxel, sunitinibe e trastuzumabe) e a hipertensão (inibidores do fator de crescimento endotelial vascular e ponatinibe). Por outro lado, a administração de betabloqueadores em pacientes com IC, hipertensão ou fibrilação atrial pioram a doença pulmonar obstrutiva crônica. Assim, os efeitos nas condições coexistentes devem ser considerados ao prescrever medicamentos a pacientes idosos com DCV e multimorbidade<sup>20,21</sup>. O envelhecimento progressivo da população, portanto, promoveu naturalmente um número crescente de idosos com DCV e multimorbidade, sendo a DCV um maior fardo para o paciente, seus cuidadores e os sistemas de saúde mundiais<sup>15</sup>.

## **5. MUDANÇAS DO ENVELHECIMENTO NO METABOLISMO DE MEDICAMENTOS**

Farmacocinética se refere à absorção, distribuição, metabolismo e excreção de medicamentos no organismo. Já a farmacodinâmica é o estudo dos efeitos fisiológicos e bioquímicos dos fármacos no corpo. Podem ocorrer alterações na farmacocinética e na farmacodinâmica devido a alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento. À medida que mais

medicamentos são administrados, as alterações podem se tornar mais complexas e resultar em aumento dos efeitos secundários relacionados com os medicamentos<sup>22,23</sup>.

Como a maioria dos medicamentos cardiovasculares são absorvidos por difusão passiva, a quantidade total absorvida pelo trato digestivo permanece quase inalterada, apesar do envelhecimento gastrointestinal. Porém, a distribuição de medicamentos no organismo é afetada pelo envelhecimento. As alterações na composição corporal capazes de alterar o volume de distribuição em pacientes idosos incluem a diminuição na água corporal total e o aumento no teor de gordura. Como os medicamentos solúveis em água, como a digoxina, têm um volume de distribuição reduzido nos idosos, a concentração sanguínea pode ser maior mesmo se a mesma quantidade do medicamento for administrada. Por outro lado, medicamentos lipossolúveis, como a amiodarona, apresentam distribuição de volume aumentada, elevando assim a meia-vida<sup>22,23</sup>.

A mudança mais importante na farmacocinética relacionada ao envelhecimento é a redução do metabolismo e da excreção dos medicamentos. Geralmente, a taxa de filtração glomerular diminui 10% a cada 10 anos em homens e mulheres. Pacientes idosos com massa muscular diminuída podem apresentar níveis séricos de creatinina dentro da faixa normal, 0,8–1,3 mg/dL, mas têm a função renal comprometida. Por isso, a taxa de filtração glomerular é calculada por meio da fórmula de cálculo de Cockcroft-Gault que considera idade, sexo, peso e dosagem dos medicamentos excretados pelos rins<sup>22,23</sup>.

O metabolismo das drogas no fígado, por sua vez, é influenciado por vários processos que envolvem o fluxo sanguíneo hepático e a atividade enzimática dos hepatócitos. Durante o envelhecimento, o metabolismo dos medicamentos nos hepatócitos é mantido a uma taxa estável. Porém, o metabolismo primário do citocromo P-450 é afetado quando o fluxo sanguíneo hepático diminui. Doenças concomitantes, fluxo sanguíneo para o fígado reduzido e medicamentos que afetam o metabolismo hepático administrados simultaneamente podem afetar o metabolismo primário e alterar a meia-vida. Porém, isso é sido difícil de confirmar clinicamente<sup>22,23</sup>.

Com a idade, sabe-se que a sensibilidade dos barorreceptores e dos receptores  $\beta$  diminui. A redução da sensibilidade dos barorreceptores em idosos aumenta a probabilidade de hipotensão ortostática, devido ao bloqueio da resposta compensatória quando são administrados bloqueadores de cálcio não dihidropiridínicos. Essa é uma alteração relacionada à farmacodinâmica. É importante, portanto, iniciar o tratamento com dose pequena e aumentar gradativamente, evitando, com isso, a prescrição de vários medicamentos ao mesmo tempo, familiarizando o idoso com as interações medicamentosas e alimentos e verificando a ocorrência de efeitos colaterais<sup>24,25</sup>.

## **6. MUDANÇAS RELACIONADAS AO ENVELHECIMENTO NAS CONDIÇÕES SISTÊMICAS**

A deterioração atípica da saúde causada pelo acúmulo de doenças durante o processo de envelhecimento é conhecida como síndrome geriátrica. Um paciente idoso cuja queixa principal é resultado de uma síndrome geriátrica apresentará sintomas que são difíceis de atribuir ao sistema orgânico que causou a patologia inicial. Os sintomas da síndrome geriátrica incluem delírio, problemas de equilíbrio, incontinência urinária, tontura, distúrbios do sono e fragilidade. Como são sintomas inespecíficos, é necessária uma avaliação geriátrica abrangente (AGA) para o tratamento adequado. A AGA inclui avaliação da função audiovisual, estado nutricional, função urinária, distúrbio da marcha, risco de queda, uso de vários medicamentos, função cognitiva/emocional, atividades básicas/instrumentais da vida diária, função física e suporte social. O teste é utilizado para avaliar pacientes idosos com sintomas atípicos, incluindo síndrome geriátrica, onde a expressão dos sintomas é ambígua e a disfunção cognitiva está prejudicada. Por isso, é necessário dedicar tempo suficiente para compreender as queixas apresentadas pelo paciente em estado confortável<sup>26</sup>.

## **7. FRAGILIDADE E DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

O envelhecimento corresponde a uma condição em que a reserva fisiológica de vários órgãos é reduzida e, portanto, vulnerável ao estresse geral. A redução da função corporal ocorre principalmente devido a interações negativas entre órgãos importantes do corpo, como o sistema musculoesquelético, o sistema imunológico e o sistema neuroendócrino, sendo a sarcopenia, por exemplo, considerada uma causa importante dessa redução. A fragilidade é um dos principais sintomas da síndrome geriátrica e um importante fator prognóstico para DCV em idosos. As pessoas idosas em estado senil são vulneráveis ao estresse geral e sua dependência aumenta durante a sua vida. Quando a fragilidade se agrava, ocorre incapacidade irreversível, ocasionando aumento da hospitalização e do índice de mortes<sup>26</sup>.

Na população idosa, as DCV e a fragilidade são comuns e, muitas vezes, coexistem. É possível que fatores de risco cardiovasculares também atuem simultaneamente para a fragilidade. É, portanto, importante estabelecer uma estratégia de tratamento adequada para pacientes individuais, pois aqueles que são frágeis, além de terem DCV, não serão capazes de tolerar bem o medicamento genérico ou o processo de tratamento cirúrgico e, portanto, o dano resultante pode ser maior do que o benéfico<sup>26</sup>.

Além disso, não existem ferramentas de medição padronizadas para avaliar a fragilidade. A Clinical Frailty Scale, por exemplo, é subjetiva e imprecisa na avaliação da função e do estado geral do idoso por meio da avaliação subjetiva do globo ocular<sup>27</sup>. A Tabela 2, por sua vez, apresenta os critérios desenvolvidos por Fried et al<sup>28</sup>, a forma de avaliação mais utilizada, em que caso 3 ou mais dos 5 critérios – perda de peso, fadiga extrema,

fraqueza muscular, velocidade de caminhada, e atividade física que pode ser padronizada – são atendidos, o diagnóstico pode ser definido como fragilidade. Porém, como a definição desse índice de fragilidade não é adequada para idosos com DCV, estão sendo estudadas ferramentas de mensuração mais sistemáticas e simples para cada doença<sup>29</sup>.

**Tabela 2.** Índice de fragilidade desenvolvido por Fried et al<sup>28</sup>.

<b>Crítérios de fragilidade</b>	<b>Indicadores</b>
Encolhimento (perda de peso)	Linha de base >4,5 kg de perda de peso não intencional durante o último ano
Exaustão	Exaustão autorrelatada por mais de ≥3 dias da semana
Fraqueza	Força máxima de preensão com dinamômetro portátil (kg); 20% mais baixos estratificados por gênero e quartis de IMC
Lentidão	Tempo para caminhar=4,5 m em ritmo habitual (seg); 20% mais lentos estratificados por sexo e altura
Baixa atividade física	Incapacidade de realizar atividades ≥moderadas nas últimas 2 semanas

## 8. PROBLEMAS RELACIONADOS AO USO DE MEDICAMENTOS

Com a polifarmácia surge o risco de problemas de saúde diretamente relacionados à utilização de medicamentos. O risco de potenciais interações medicamentosas aumenta com a quantidade de medicamentos utilizados<sup>30</sup>. Portanto, a polifarmácia é um fator de risco chave para interações medicamentosas. Além disso, o uso de diretrizes clínicas para uma única doença em idosos com multimorbidade pode resultar em interações medicamentosas potencialmente graves<sup>31</sup>.

A prevalência de interações medicamentosas-doenças clinicamente importantes foi relatada em cerca de 15% em uma amostra de veteranos idosos frágeis nos Estados Unidos<sup>32</sup>. O uso de medicamentos inapropriados e sua subutilização também é frequente entre idosos com polifarmácia<sup>33</sup>. Reações adversas a medicamentos foram mencionadas como a principal causa de cerca de 10% das hospitalizações em idosos<sup>34</sup>, sendo também relatado que quase 90% dos idosos hospitalizados apresentavam polifarmácia na admissão hospitalar<sup>35</sup>.

Em um estudo no Reino Unido, pessoas com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) usavam frequentemente vários medicamentos e também eram mais propensas a receberem prescrição de muitos medicamentos ligados a potenciais reações adversas, incluindo quedas, obstipação, retenção urinária, hemorragias e lesões renais do que aquelas sem DPOC<sup>36</sup>. A adesão aos medicamentos essenciais é outro ponto importante para a população idosa. Foi relatado que ela reduz o número de medicamentos prescritos<sup>37</sup>. A polifarmácia e o uso de várias diretrizes para

uma única doença, por sua vez, tendem a tornar os regimes medicamentosos cada vez mais complexos, podendo diminuir a adesão e sendo associado a maior mortalidade<sup>38</sup>.

### **8.1 EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS: QUEDAS, FRATURAS, INSUFICIÊNCIA RENAL**

O uso de múltiplos medicamentos pode causar eventos adversos. Quedas e fraturas subsequentes têm sido associadas à polifarmácia em vários estudos. Um estudo sueco baseado em registros nacionais concluiu que o risco de quedas aumentava com o número de medicamentos utilizados de forma dose-resposta. Porém, a relação entre polifarmácia foi atenuada ao ajustar para medicamentos específicos indutores de quedas<sup>39</sup>. Com resultados semelhantes, um estudo australiano – que incluiu apenas beneficiários de cuidados de longa duração – relatou que o número de medicamentos com risco de queda estava associado à internação hospitalar relacionada e que a polifarmácia não era um fator de risco independente<sup>40</sup>.

A polifarmácia é mencionada como comum entre pessoas com insuficiência renal, por exemplo, entre residentes de lares de idosos alemães<sup>41</sup>. Um estudo de base populacional descobriu que a longa duração da polifarmácia estava associada a um maior risco de insuficiência renal aguda<sup>42</sup>, mas dados de um estudo transversal realizado nos Estados Unidos não encontrou uma associação independente entre polifarmácia e DRC<sup>43</sup>.

### **8.2 FUNÇÃO FÍSICA E DEFICIÊNCIA**

A função física é importante para a independência e qualidade de vida em idosos. Foi observado que a polifarmácia reduz medidas objetivas da função física, incluindo velocidade da marcha, elevação da cadeira e força de preensão, em adultos mais velhos<sup>44,45</sup>. Em estudo com 482 idosos residentes na comunidade, George & Verghese<sup>45</sup> associaram a polifarmácia a uma menor velocidade de marcha, mesmo quando contabilizados para multimorbidade e medicamentos de alto risco

Na coorte de nascimentos britânica, Rawle et al<sup>44</sup> concluíram que a polifarmácia estava associada a uma pior função física e que as pessoas expostas à polifarmácia em dois momentos tinham maior probabilidade de ter uma baixa função física do que as pessoas expostas num único momento. Por outro lado, um estudo multicêntrico de lares de idosos europeus não considerou que a polifarmácia estava associada a um declínio mais rápido no estado funcional<sup>46</sup>. A incapacidade, medida como atividades da vida diária, também foi positivamente associada à polifarmácia<sup>47</sup>.

No estudo de base populacional com 772 idosos, Bonaga et al<sup>47</sup> consideraram a polifarmácia e a fragilidade circunstâncias relacionadas à incapacidade. Embora a maioria dos estudos tenha encontrado uma associação entre polifarmácia e diferentes medidas da função física, é possível observar que existe dificuldade em estabelecer uma relação causal

entre esses dois fatores, uma vez que o estado geral de saúde está associado tanto à polifarmácia quanto à função física<sup>48</sup>.

### **8.3 FRAGILIDADE, SARCOPENIA E QUALIDADE DE VIDA**

Assim como acontece com a função física e a incapacidade, é difícil estabelecer causalidade à associação entre polifarmácia e fragilidade. A relação entre polifarmácia e fragilidade foi o foco da revisão sistemática de Gutierrez-Valencia et al<sup>49</sup>. A maioria dos estudos encontrou uma associação positiva entre polifarmácia e fragilidade. Porém, muitos deles eram transversais e, por isso, a direcionalidade das associações não pode ser estabelecida. O estudo de Veronese et al<sup>50</sup> verificou que no contexto da polifarmácia existia uma associação a um maior risco de fragilidade em uma amostra de norte-americanos relativamente jovens, acompanhados em um período de 8 anos. O conceito de fragilidade está interligado ao de sarcopenia. Enquanto a fragilidade está mais relacionada a uma redução geral nas reservas homeostáticas, a sarcopenia se refere à perda de massa muscular. Ambos os conceitos, porém, se caracterizam clinicamente com a redução da função/incapacidade física decorrente do processo de envelhecimento<sup>51</sup>.

Embora a perda de massa muscular possa ser incluída na definição de fragilidade, alguns autores tentaram estudar o efeito específico da polifarmácia na sarcopenia, a exemplo de Konig et al<sup>52</sup>, que identificou uma associação da polifarmácia à sarcopenia em uma análise transversal de 1.502 participantes. Dois pequenos estudos transversais que investigaram a relação entre vários medicamentos e qualidade de vida relacionada à saúde não encontraram nenhum efeito estatisticamente significativo da polifarmácia na qualidade de vida<sup>53,54</sup>.

### **8.4 FUNÇÕES COGNITIVAS**

A polifarmácia tem sido relacionada à redução das funções cognitivas e à demência. Alguns estudos analisaram o estado cognitivo em um determinado momento, e outros avaliaram se a polifarmácia está envolvida a um declínio no estado cognitivo. Em um estudo transversal de idosos japoneses residentes na comunidade, a polifarmácia foi associada a um menor estado cognitivo<sup>55</sup>. Dados de um estudo longitudinal de caso-controle, combinando casos incidentes de demência com casos livres de demência, identificou que a polifarmácia tinha relação com o diagnóstico de demência. Essa relação foi mantida mesmo após ajuste de uma série de condições de saúde e medicamentos potencialmente inapropriados<sup>56</sup>.

O estudo de Rawle et al<sup>44</sup> também identificou uma associação negativa mais forte entre polifarmácia e função cognitiva, sendo a polifarmácia considerada uma das responsáveis pelo declínio cognitivo mais rápido no estudo multicêntrico de Vetrano et al<sup>46</sup>. Dados do estudo de Oyarzun-Gonzalez et al<sup>57</sup> identificaram um declínio cognitivo maior entre usuários de polifarmácia, mas isso não foi estatisticamente significativo. No

contexto da polifarmácia e da cognição, é de grande importância considerar tipos específicos de medicamentos. Por exemplo, sabe-se que psicotrópicos e medicamentos com propriedades anticolinérgicas têm efeitos negativos na cognição<sup>46,57</sup>.

## **8.5 HOSPITALIZAÇÕES**

Estudos que incluem adultos mais velhos encontraram uma associação entre polifarmácia e internação hospitalar em residentes de lares de idosos, pessoas com diagnóstico de demência. A associação foi encontrada para qualquer internação hospitalar, internações hospitalares não planejadas e reinternação em amostras hospitalares<sup>58-62</sup>.

Um exemplo é o estudo de Lu et al<sup>58</sup>, que utilizou dados para acompanhar pessoas durante o período de até 10 anos, utilizando a polifarmácia como uma exposição variável no tempo. Os autores encontraram uma associação independente entre a exposição polifarmácia e subsequente hospitalização por todas as causas e relacionada a quedas, ao mesmo tempo em que fez ajustes para o uso de medicamentos inapropriados e carga anticolinérgica. Payne et al<sup>61</sup>, por sua vez, observaram que o risco de internações hospitalares não planejadas aumentava com o número de medicamentos utilizados. Porém, esse efeito foi menos evidente para pessoas com elevado número de condições crônicas.

## **9. POLIFARMÁCIA, DCV E ENVELHECIMENTO**

A prevalência de doença arterial coronariana, fibrilação atrial e insuficiência cardíaca aumenta com a idade. Problemas como hipertensão sistólica isolada, estenose valvar aórtica grave e amiloidose cardíaca senil também são mais comuns em idosos. A DCV é frequentemente precursora de declínio funcional, fraqueza, diminuição da independência e incapacidade. Em pacientes idosos, a doença costuma ser acompanhada por uma redução do desempenho físico e mental. Embora sejam individuais, essas alterações aparecem em quase todos os idosos após os 80 anos e se agravam rapidamente<sup>63-64</sup>.

Nos que sofrem de fragilidade decorrente do envelhecimento a suscetibilidade a doenças, como DCV, é maior, ampliando o diagnóstico de várias comorbidades. Essa condição causa um declínio geral da função por meio da interação de diversas doenças, diminuindo a qualidade de vida e aumentando o risco de outras complicações. Além disso, existe um risco elevado de reações adversas ao tratamento, incluindo medicamentos, assim como um aumento da mortalidade durante a hospitalização e o tratamento<sup>63-64</sup>.

Em pacientes com casos de multimorbidade, são prescritos medicamentos terapêuticos baseados em evidências para cada doença, que torna o uso da polifarmácia comum. Em idosos com homeostase somática causada pelo envelhecimento, a idade em si é um grande fator de risco para reações adversas a medicamentos. Como vários fármacos são

administrados, o risco de efeitos colaterais aumenta devido às interações medicamentosas. Comumente prescritos para a artrite degenerativa, os anti-inflamatórios não esteroides, por exemplo, reduzem os efeitos dos medicamentos anti-hipertensivos, aumentando os efeitos colaterais. Eles também podem causar disfunções cardíacas e renais, mas como o grau é leve, não é um grande problema para pessoas saudáveis. Nos idosos, porém, os efeitos secundários podem criar sinergicamente um ciclo vicioso, que pode piorar significativamente a saúde<sup>63-64</sup>.

## **10. PRINCÍPIOS GERAIS PARA O TRATAMENTO DE DCV EM IDOSOS**

Na presença de fatores de risco cardiovasculares em adultos jovens, o risco de desenvolver doenças aumenta, sendo importante prevenir as DCV com mudanças no estilo de vida. No entanto, nos idosos, os hábitos de vida são proeminentes, enquanto as DCV já estão presentes, assim como danos em órgãos específicos. Assim, existe um obstáculo para esperar efeitos terapêuticos suficientes apenas com mudanças no estilo de vida. O risco de DCV aumenta proporcionalmente com o aumento da pressão arterial, da glicemia e das concentrações de colesterol em adultos jovens. Nos idosos, porém, a taxa de mortalidade é maior mesmo em pacientes com pressão arterial, glicemia e níveis de colesterol muito baixos. O fenômeno da curva J existe pois, em idosos com DCV avançadas, a desnutrição relacionada com doenças crônicas debilitantes reduz a pressão arterial, a glicemia e o colesterol. Por isso, em pacientes com DCV e problemas sistêmicos, o suporte nutricional e o tratamento não medicamentoso, como o tratamento de reabilitação para recuperação funcional, devem ser combinados<sup>65,66</sup>.

Os idosos correm alto risco de efeitos colaterais hemorrágicos quando administrados medicamentos antitrombóticos. O escore de sangramento HAS-BLED é a ferramenta utilizada para avaliar o risco de sangramento em pacientes com fibrilação atrial durante a administração de varfarina. Um ponto é dado para cada presença de hipertensão, função renal e hepática anormal, AVC anterior ou histórico de sangramento, flutuação nos níveis do índice de normalização internacional (INR), idade avançada, medicação crônica e consumo de álcool<sup>67</sup>.

Um total de 3 ou mais pontos é considerado grupo de alto risco para sangramento. Pacientes idosos com DCV frequentemente apresentam função renal ou hepática anormal, multimorbidade, uso prolongado de medicamentos como anti-inflamatórios não esteroides, que aumentam a tendência ao sangramento, e uso de múltiplos medicamentos, resultando em aumento da variabilidade do INR. Por isso, a varfarina deve ser administrada com o máximo cuidado e vigilância<sup>67</sup>.

A polifarmácia em idosos é causada não apenas por múltiplas comorbidades, mas também pela cascata de prescrição, que se refere à prescrição de um medicamento para tratar os sintomas de um efeito colateral de outro. A polifarmácia inadequada impõe uma carga substancial de eventos adversos, problemas de saúde, incapacidade, hospitalização e até morte. O

preditor mais importante de eventos adversos em pacientes idosos é a quantidade de medicamentos prescritos<sup>68</sup>.

Para reduzir os efeitos colaterais causados por medicamentos desnecessários ou excessivos, o objetivo do tratamento deve ser priorizado e o número de medicamentos prescritos deve ser minimizado. Nos idosos, o processo de “desprescrição” para reduzir medicamentos desnecessários é essencial. Mesmo aqueles que provaram ser eficazes devem ser monitorizados quanto a efeitos secundários e verificados regularmente quanto à necessidade de redução ou descontinuação<sup>68</sup>.

A maioria das diretrizes de tratamento de doenças baseadas em evidências se apoiam em estudos que selecionaram uma população com uma única doença, sem comorbidades, para focar em uma doença ou em um único órgão e excluir interações entre múltiplas doenças. Muitos desses estudos não incluem pacientes idosos. Portanto, o tratamento uniforme sob diretrizes baseadas em evidências pode piorar o número de comorbidades em pacientes idosos que tomaram múltiplos medicamentos para várias doenças. Para pacientes idosos com mau estado geral, baixa expectativa de vida, múltiplas comorbidades ou síndrome geriátrica significativa, como fragilidade, o tratamento precisa ser individualizado, em vez de aplicar uma única diretriz de tratamento baseada na doença. Evitar efeitos colaterais deve ser priorizado<sup>69</sup>.

Pacientes idosos com DCV podem já ter danos e complicações em órgãos específicos, doenças comórbidas avançadas ou até mesmo reservas fisiológicas diminuídas, os quais podem não resistir aos processos de tratamento padrão de acordo com diretrizes baseadas em evidências. A cirurgia de coração aberto, por exemplo, é o tratamento padrão para DCI grave ou estenose valvar aórtica grave com função sistólica ventricular esquerda reduzida. Porém, muitos pacientes idosos com problemas de saúde geral não conseguem tolerar o estresse de procedimentos cirúrgicos e apresentam uma alta taxa de mortalidade relacionada ao tratamento<sup>69</sup>.

Mesmo que o tratamento seja bem sucedido, a condição de todo organismo, muitas vezes, se deteriora durante o processo de tratamento para uma vida diária independente e irreversível. É comum que esses pacientes permaneçam em enfermarias pelo resto da vida. Portanto, é mais importante preservar ao máximo as funções vitais para que eles possam continuar a viver de forma independente, em vez de curar certas doenças. Assim, ao escolher uma estratégia de tratamento para idosos, o risco deve considerar a presença de doenças comórbidas, função física, atividades básicas da vida diária, atividades da vida diária e fragilidade. Por meio da abordagem centrada no paciente, os desejos pelo tempo restante devem ser priorizados para melhorar a qualidade de vida<sup>69</sup>.

## **11. MUDANÇAS RELACIONADAS À IDADE NA FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DE MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES**

O tratamento em idosos é complicado por alterações associadas à idade na composição corporal, estrutura e função dos órgãos, mecanismos homeostáticos e comorbidades que afetam a farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) e a farmacodinâmica (a relação entre a concentração do medicamento no local de ação e efeito medicamentoso) de muitos medicamentos cardiovasculares<sup>70</sup>.

### **11.1 ALTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS**

A absorção oral do medicamento pode ser retardada em pacientes idosos, mas sua absorção total pode ser alcançada porque a maioria dos fármacos é absorvida por difusão passiva. Porém, a atividade reduzida de alguns transportadores da parede intestinal e do metabolismo de primeira passagem pode alterar a biodisponibilidade de medicamentos administrados por via oral. A ativação de pró-fármacos, como no caso dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e do dabigatrano, pode ser inicialmente reduzida, mas esta redução não é clinicamente relevante durante o tratamento crônico<sup>71-73</sup>.

Nos idosos, a massa gorda corporal aumenta, enquanto a massa total de água corporal e a massa corporal magra diminuem. Assim, o volume de distribuição ( $V_d$ ) e a meia-vida dos medicamentos lipofílicos podem aumentar, enquanto o  $V_d$  dos medicamentos hidrofílicos diminui, levando a um aumento mais rápido nas concentrações plasmáticas. Como os níveis de albumina plasmática diminuem, a fração ativa livre de fármacos altamente ligados à albumina disponível para difusão passiva aos seus locais-alvo pode provavelmente aumentar. Mas, as alterações na ligação às proteínas plasmáticas podem ter relevância clínica limitada, pois o efeito da ligação às proteínas na concentração plasmática livre é rapidamente contrabalançado pelos seus efeitos na depuração<sup>72</sup>.

A biotransformação de alguns medicamentos cardiovasculares ocorre principalmente no fígado e as alterações na função hepática relacionadas à idade podem ser responsáveis pelas diferenças no metabolismo dos medicamentos em pessoas idosas. A depuração hepática depende da capacidade do fígado de metabolizar um medicamento – expressão/atividade das enzimas metabolizadoras do medicamento –, do fluxo sanguíneo hepático e da ligação às proteínas plasmáticas<sup>73</sup>. Medicamentos com altas taxas de extração hepática, como diltiazem, lidocaína, metoprolol, morfina, nifedipina, propranolol e verapamil, são rapidamente metabolizados e sua depuração depende principalmente do fluxo sanguíneo hepático, que diminui com a idade. Por isso, podem ser necessários ajustes de dose para minimizar o risco de reações adversas ao medicamento<sup>72,73</sup>.

Por outro lado, medicamentos como a varfarina, com baixa depuração intrínseca, são metabolizados lentamente e a taxa de eliminação

depende da atividade de metabolização hepática e da fração livre do medicamento. O metabolismo hepático via reações de fase I mediadas pelo citocromo P450 (CYP) (oxidação, redução e hidrólise), que levam a reduções de metabólitos ativos, e as reações de conjugação de fase II, que levam a metabólitos inativos, são relativamente inalteradas pela idade. Alguns medicamentos cardiovasculares são metabolizados por isoformas específicas do CYP – principalmente CYP3A4, 2D6 e 2C19 – e os inibidores/indutores do CYP aumentam/reduzem seus efeitos, respectivamente, levando a interações medicamentosas importantes<sup>71,72</sup>.

O envelhecimento está associado à redução da massa renal, do fluxo sanguíneo, da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e da secreção/reabsorção tubular, e ao aumento de doenças renais que prejudicam a função dos rins. Estas alterações reduzem a depuração e aumentam a exposição e o risco de reações adversas a medicamentos eliminados por via renal. A determinação precisa da TFGe é essencial para ajustar as necessidades de dose desses medicamentos<sup>74</sup>.

Equações baseadas na medição da creatinina sérica – como Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) e Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) – são amplamente utilizadas, sendo a equação CKD-EPI recomendada para estimar a TFGe em adultos de qualquer idade<sup>75</sup>. Porém, devido à redução da massa muscular, do exercício e da ingestão de carne, os níveis de creatinina sérica nos idosos podem estar dentro dos limites de referência, enquanto a função renal está reduzida. Por isso, essas equações podem classificar erroneamente a doença renal em um estágio superior a 30% nesses indivíduos<sup>74</sup>.

Para superar esses problemas, foram desenvolvidas equações baseadas na cistatina C isoladamente ou em combinação com a creatinina. A CKD-EPI Cr-cys é mais precisa do que todas as equações baseadas em creatinina em pacientes idosos em um amplo espectro de TFGe, mas ainda não é recomendada. Não existem, portanto, recomendações de diretrizes específicas baseadas na idade, possivelmente porque poucos estudos compararam as diferentes fórmulas em pacientes idosos e particularmente em pacientes frágeis muito idosos<sup>74,76</sup>.

## **11.2 MUDANÇAS FARMACODINÂMICAS**

Os medicamentos cardiovasculares podem exercer efeitos diferentes em indivíduos mais velhos em comparação aos mais jovens, pois o envelhecimento produz alterações importantes na estrutura e função cardiovascular e comorbidades podem afetar a farmacocinética e a farmacodinâmica, devido a alterações na quantidade e afinidade do receptor, vias de transdução de sinal, respostas celulares e mecanismos compensatórios homeostáticos de diferentes agentes<sup>77,78</sup>. A Tabela 3 destaca as mudanças fisiológicas que afetam a farmacodinâmica de medicamentos cardiovasculares em idosos<sup>73,74</sup>.

**Tabela 3.** Alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento que afetam a farmacodinâmica de medicamentos cardiovasculares<sup>73,74</sup>.

<b>Mudanças fisiológicas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reserva cardíaca diminuída</li> <li>• Diminuição da complacência do VE</li> <li>• Aumento da rigidez arterial</li> <li>• Degeneração da função nodal sinoatrial e atrioventricular</li> </ul>
<b>Efeitos farmacodinâmicos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• O coração é mais suscetível à IC em pacientes tratados com disopiramida ou AADs classe IV</li> <li>• Diminuição do débito cardíaco com betabloqueadores</li> <li>• ↑ risco de instabilidade hemodinâmica devido a medicamentos vasodilatadores e diuréticos</li> <li>• ↑ risco de bradicardia e bloqueio AV em pacientes tratados com digoxina ou DAAs classes II e IV</li> </ul>
<b>Mudanças fisiológicas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mudanças na expressão/atividade do canal iônico cardíaco</li> <li>• Aumento da fibrose miocárdica</li> <li>• Diminuição da sensibilidade dos barorreceptores</li> <li>• Regulação negativa dos receptores β-adrenérgicos</li> </ul>
<b>Efeitos farmacodinâmicos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ risco de bloqueio de condução intracardíaca quando tratado com DAAs classe I</li> <li>• Diminuição da reserva de repolarização: ↑ risco de pró-arritmia induzida por medicamentos</li> <li>• Diminuição da velocidade de condução intracardíaca e risco de lentidão da condução</li> <li>• ↑ risco de hipotensão ortostática, instabilidade e quedas com uso de anti-hipertensivos, nitratos e vasodilatadores</li> <li>• ↓ resposta a beta-agonistas (broncodilatação) e antagonistas (efeitos anti-hipertensivos)</li> </ul>
<b>Mudanças fisiológicas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resposta reduzida aos diuréticos</li> <li>• Aumento da sensibilidade à hiponatremia</li> <li>• Aumento da sensibilidade aos anticoagulantes</li> </ul>
<b>Efeitos farmacodinâmicos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ o transporte ativo do diurético para o seu local de ação no lúmen do túbulo</li> <li>• Devido à redução da taxa de filtração glomerular relacionada ao envelhecimento, medicamentos, SIAD ou endocrinopatias</li> <li>• ↑ do risco de sangramento (a idade explica até 40% da variação na dosagem de varfarina)</li> </ul>
<b>Mudanças fisiológicas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento da sensibilidade a medicamentos que atuam no sistema nervoso central</li> </ul>

### Efeitos farmacodinâmicos

- ↓ atividade da P-gp na barreira hematoencefálica, levando ao acúmulo de seus substratos no cérebro
- ↓ reflexos quimiorreceptores: ↑ depressão respiratória por opioides
- Alguns medicamentos CV (amiodarona, digoxina, lidocaína e metoprolol) podem aumentar o comprometimento neurocognitivo nos idosos

**Legenda:** ↑: aumentar; ↓: diminuir; antiarrítmicos (DAA); atrioventricular (AV); cardiovascular (CV); insuficiência cardíaca (IC); ventrículo esquerdo (VE); P-glicoproteína (P-gp); síndrome de antidiurese inapropriada (SIAD).

## 12. O DESAFIO CLÍNICO DA PRESCRIÇÃO EM IDOSOS

A prescrição de medicamentos em idosos com DCV e multimorbidade ou fragilidade é um processo complexo e representa o principal desafio enfrentado pelos sistemas de saúde em todo o mundo<sup>18,19</sup>. É importante ressaltar que esses pacientes são muitas vezes subrepresentados/excluídos dos estudos controlados randomizados (ECRs) e, quando recrutados, não representam a realidade da grande maioria dos idosos. Além disso, os ECR se concentram principalmente na redução de resultados clínicos precisos (infarto do miocárdio, AVC, revascularizações, internamentos, mortalidade) e prestam menos atenção ao alívio dos sintomas, à preservação da função física e cognitiva e à qualidade de vida, que podem ser a maior preocupação entre os idosos do que o prolongamento da sobrevivência, além de oferecerem informações limitadas sobre as reações adversas medicamentosas que podem limitar a qualidade de vida e as interações de medicamentos<sup>19</sup>.

Nesse caso, a relação benefício-risco dos medicamentos na prevenção/tratamento de DCV em idosos com multimorbidade é limitada e se baseia na extrapolação de resultados de estudos realizados em pessoas mais jovens. Na realidade, quase 25% das aprovações de novos medicamentos não possuem recomendações de dosagem para os idosos e apenas 45% dos medicamentos desenvolvidos no período 2010-2018 incluíam relatórios sobre eficácia/segurança nos idosos<sup>19,79</sup>.

As diretrizes de prática clínica incorporam evidências científicas obtidas nos ECRs na tomada de decisões em saúde por meio da formulação de recomendações que melhoraram o manejo diário dos pacientes cardiológicos. Porém, são configuradas principalmente para doenças individuais e não para pacientes com multimorbidade. Essa abordagem específica da doença pressupõe que os benefícios e riscos dos medicamentos cardiovasculares sejam mantidos ao longo do tempo e raramente considera o tempo para benefício e o tempo para dano da terapia, quando ou como desprezível, ou como priorizar recomendações para pacientes com multimorbidade e polifarmácia<sup>19,80</sup>.

Um estudo analisou 12 diretrizes de prática clínica, descobrindo que interações medicamentosas potencialmente graves eram comuns, sendo 133 e 111 medicamentos recomendados para o tratamento de diabetes tipo 2 e

IC, respectivamente, e 19% envolviam um dos dois a quatro medicamentos recomendados como tratamento de primeira linha<sup>48</sup>. A literatura atual sugere que a abordagem prática bem-sucedida em idosos com DCV consiste em tomar decisões terapêuticas baseadas não apenas na idade cronológica, mas em uma avaliação individual abrangente do risco geriátrico, considerando hábitos de saúde, fatores de risco cardiovascular, multimorbidade, estado físico/cognitivo, expectativa de vida, tempo para beneficiar ou prejudicar e objetivos do cuidado<sup>18,19,81-83</sup>.

Os médicos, nesse caso, devem priorizar quais medicamentos de longo prazo para a prevenção/tratamento de DCV têm maior probabilidade de produzir benefícios e menos probabilidade de prejudicar o paciente, e usar seu melhor julgamento clínico em suas decisões, tentando aderir às diretrizes de prescrição<sup>78,84,85</sup>. Essa abordagem de cuidado centrada no paciente permite uma avaliação mais abrangente do estado de saúde do indivíduo (farmacoterapia personalizada)<sup>18,19</sup>. A prescrição ideal para idosos com DCV e a expectativa de vida limitada continuam a ser uma necessidade não satisfeita devido à falta de dados baseados em evidências. Muitos pacientes com expectativa de vida limitada, multimorbidade, comprometimento funcional e fragilidade podem iniciar ou continuar a receber alguns medicamentos recomendados para prevenção secundária e tratamento de doenças crônicas até a morte, aumentando a probabilidade de reações adversas medicamentosas e acrescentando morbidade à última fase da vida<sup>83</sup>.

Como esta pode não ser a melhor forma de otimizar os cuidados, o conceito de tempo para beneficiar dos medicamentos cardiovasculares no que diz respeito aos sintomas, qualidade de vida, morbidade e mortalidade também deve ser adotado nas decisões terapêuticas<sup>18,83</sup>. As diretrizes de prática clínica raramente mencionam o tempo até o benefício ou dano da terapia, mas recomendam intervenções preventivas em idosos quando a expectativa de vida estimada é maior que o tempo até o benefício do medicamento<sup>82,83</sup>.

Em pacientes idosos com baixa expectativa de vida ou com doenças avançadas (câncer, demência) em que os objetivos do cuidado são apenas paliativos, o tratamento da DCV até a morte e/ou o uso de medicamentos de prevenção secundária que levam vários anos para trazer benefícios podem não mais ser benéficos ou apropriados, especialmente quando podem produzir reações adversas medicamentosas no início do tratamento, como, por exemplo, estatinas= mialgia; medicamentos hipoglicemiantes= hipoglicemia)<sup>82,83</sup>.

Nesses pacientes, objetivos alternativos de tratamento incluem a preservação da independência funcional e da qualidade de vida e o alívio de sintomas angustiantes, incluindo dor, dispneia, edema, ansiedade e humor deprimido, embora algumas formas de profilaxia possam ser apropriadas se consistentes com os objetivos do cuidado. As diretrizes de prática clínica são necessárias para informar a tomada de decisões sobre a prescrição de

medicamentos de longo prazo em pacientes com expectativa de vida limitada. Por isso, ao analisar a necessidade de medicamentos existentes ou novos, o médico deve ter em mente a expectativa de vida restante, o tempo para se beneficiar e os objetivos de atendimento para cada paciente idoso<sup>82,83</sup>.

## **14. MÉTODOS ALTERNATIVOS DE ABORDAGEM E SUAS CONSIDERAÇÕES**

Pacientes com hipertensão, por exemplo, utilizam vários medicamentos para o tratamento de outras comorbidades, incluindo hiperlipidemia, diabetes mellitus, doença arterial periférica, doença arterial coronariana e doença renal crônica. De acordo com uma meta-análise envolvendo 376.162 pacientes, a adesão aos medicamentos cardiovasculares aos 24 meses foi de 57%. Os autores, nesse caso, não observaram nenhuma diferença na adesão entre as classes de medicamentos. Portanto, os efeitos colaterais dos medicamentos individuais não foram a razão para a redução na adesão<sup>86</sup>. Existem diversas abordagens para o manejo da polifarmácia. Uma revisão sistemática da Cochrane buscou determinar quais intervenções, isoladamente ou em combinação, são eficazes na melhoria do uso adequado da polifarmácia e na redução de problemas relacionados com a medicação em pessoas idosas. Os estudos revisados, no entanto, não foram conclusivos na determinação de quais abordagens pareciam benéficas em termos de redução da prescrição inadequada<sup>87</sup>.

### **14.1 PÍLULA COMBINADA DE DOSAGEM FIXA**

O uso de uma polipílula surgiu como uma estratégia atraente para melhorar a adesão e reduzir custos em pacientes que precisam de vários medicamentos para atingir o objetivo terapêutico e melhorar os resultados cardiovasculares. A proposta considera que, possivelmente, a maioria pacientes com hipertensão esteja tomando antiplaquetários, bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) ou estatinas, além de medicamentos anti-hipertensivos concomitantes<sup>88</sup>.

Em estudo de revisão, Castellano et al<sup>88</sup> listaram quatro motivos importantes para a não adesão à medicação: fatores relacionados com o paciente, com a doença, com o prestador de cuidados e com o sistema. Faltam dados clínicos de grandes ensaios randomizados que avaliam o benefício de uma pílula combinada de dose fixa, embora vários ensaios menores que avaliaram a prevenção primária e secundária de DCV usando medicamentos cardiovasculares baseados em evidências tenham demonstrado melhorar a adesão ao tratamento e o controle dos fatores de risco.

O estudo Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention (FOCUS)<sup>89</sup> foi o primeiro estudo que buscou avaliar o impacto de uma estratégia de polipílula na adesão em pacientes

com pós-infarto do miocárdio, sendo realizado em duas fases. Na primeira, o risco de não adesão foi independentemente associado à idade mais jovem, depressão, regime de medicação complexo, pior cobertura de seguro de saúde e menor nível de apoio social. Na fase 2, os autores encontraram um aumento de cerca de 10% na adesão quando a pílula combinada de dose fixa – contendo aspirina 100 mg, sinvastatina 40 mg e ramipril 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg – foi administrada em comparação com os 3 medicamentos administrados separadamente.

A primeira formulação de polipílula aprovada (ácido acetilsalicílico 100 mg, sinvastatina 20 mg e ramipril 2,5/5 mg) foi comercializada na Argentina, República Dominicana, El Salvador, Honduras, México e Nicarágua. A segunda formulação (ácido acetilsalicílico 100 mg, atorvastatina 20 mg e ramipril 2,5/5 mg) foi aprovada por diversas agências na Europa<sup>90,91</sup>.

A European Society of Hypertension (ESH) e a European Society of Cardiology (ESC) recomendam o inibidor da ECA-diurético tiazídico, o BRA-diurético tiazídico, o inibidor da ECA-CCB, o ARB-CCB e o CCB-diuréticos tiazídicos como combinações preferidas para o tratamento da hipertensão<sup>92</sup> e favorecem o uso de uma combinação de dose fixa ou de comprimido único, devido à redução da carga de comprimidos e melhora da adesão a longo prazo. Uma meta-análise de cerca de 40.000 pacientes com hipertensão mostrou que um regime de combinação de comprimido único estava associado a melhor adesão, persistência e menor custo de saúde por todas as causas quando comparado com um regime equivalente gratuito<sup>93</sup>. Em pacientes com hipertensão, o uso de uma combinação de comprimido único reduz a pressão arterial e os efeitos colaterais, melhora a adesão, diminui os custos de saúde e otimiza os resultados cardiovasculares<sup>94,95</sup>.

## **14.2 ESTRATÉGIAS PARA MELHORAR A ADESÃO MEDICAMENTOSA**

### **14.2.1 Sistema de sensor ingerível**

A não adesão pode responder a abordagens inovadoras, como a utilização de um Sistema de Sensores Ingeríveis (SSI), um método direto e confiável de identificação do uso de medicamentos. A tecnologia ISS é composta por um marcador de eventos ingeríveis e um monitor pessoal adesivo que é fixado no tronco. Um microssensor no marcador de eventos ingeríveis é ativado após a ingestão e então transmite um sinal para o monitor pessoal adesivo. Usando a tecnologia Bluetooth, os dados são transferidos e armazenados em um smartphone<sup>96</sup>.

A precisão de detecção, usabilidade e segurança do SSI foram avaliadas em um estudo piloto não controlado, envolvendo 20 pacientes pós-transplante renal, com um período médio de acompanhamento de 9,2 semanas. Os resultados registraram 100% de precisão de detecção positiva em 34 ingestões observadas diretamente. A adesão foi de 99,4%. O SSI foi bem tolerado, com 7 reações cutâneas relatadas e 2 pacientes descontinuando a terapia devido à diarreia. A tecnologia, no entanto, pode

ser particularmente benéfica no monitoramento da adesão antiplaquetária pós-infarto do miocárdio, especialmente em indivíduos com comportamento não aderente<sup>96</sup>.

#### **14.2.2 Sistema de lembrete eletrônico**

Internet e smartphones também podem ser usados para notificar os pacientes para tomarem medicamentos e monitorar a adesão a partir de locais remotos. Foi demonstrado que a utilização de tecnologia médica, como o preenchimento automatizado de medicamentos prescritos, melhora a adesão e reduz a polifarmácia e os erros de medicação. Os aplicativos podem ser um recurso facilitador da comunicação entre prescritores, farmacêuticos e pacientes sobre mudanças e lembretes de medicamentos<sup>97</sup>.

#### **14.2.3 Abordagem simples**

Os medicamentos anti-hipertensivos mais eficazes e com menos interações medicamentosas devem ser prescritos inicialmente. Medicamentos e suplementos fitoterápicos sem indicação comprovada devem ser revisados e, se necessário, retirados da lista de medicamentos do paciente<sup>97</sup>.

### **REFERÊNCIAS**

1. Schwartz JB, Schmader KE, Hanlon JT, et al. Pharmacotherapy in older adults with cardiovascular disease: report from an American College of Cardiology, American Geriatrics Society, and National Institute on Aging Workshop. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67:371-380.
2. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;000:1-101.
3. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(24):e139-e228.
4. Payne RA. The epidemiology of polypharmacy. *Clin Med (Northfield Il).* 2016;16(5):465-469.
5. Rich MW, Chyun DA, Skolnick AH, et al. Knowledge gaps in cardiovascular care of the older adult population. *Circulation.* 2016;133:2103-2122.
6. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev.* 2004;56(2):163-184.
7. Dolansky MA, Hawkins MAW, Schaefer JT, et al. Association between poorer cognitive function and reduced objectively monitored medication adherence in patients with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2016;9(12):1-9.
8. 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. *J Am Geriatr Soc.* 2019;00:1-21.

9. Boyd C, Smith CD, Masoudi FA, et al. Decision making for older adults with multiple chronic conditions: executive summary for the American Geriatrics Society guiding principles on the care of older adults with multimorbidity. *J Am Geriatr Soc.* 2019;00:1-9.
10. Lavan AH, Gallagher P, Parsons C, O'Mahony D. STOPPFrail (screening tool of older persons prescriptions in frail adults with limited life expectancy): consensus validation. *Age Ageing.* 2017;46(4):600-607.
11. Khezrian M, McNeil CJ, Murray AD, Myint PK. An overview of prevalence, determinants and health outcomes of polypharmacy. *Ther Adv Drug Saf.* 2020;11:204209862093374.
12. United Nations. Department of economic and social affairs. 2019. World populations prospects 2019. [https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019\\_Highlights.pdf](https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Highlights.pdf).
13. Dunlay SM, Chamberlain AM. Multimorbidity in older patients with cardiovascular disease. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2016;10:3.
14. Paneni F, Diaz Cañestro C, Libby P, Lüscher TF, Camici GG. The aging cardiovascular system: understanding it at the cellular and clinical levels. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1952–1967.
15. Damluji AA, Forman DE, van Diepen S, Alexander KP, Page RL, 2nd, Hummel SL, Menon V, Katz JN, Albert NM, Afilalo J, Cohen MG, American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Older adults in the cardiac intensive care unit: factoring geriatric syndromes in the management, prognosis, and process of care: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e6–e32.
16. Centers for Medicare & Medicaid Services. 2021. <https://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Statistics-Trends-and-Reports/Chronic-Conditions>.
17. Qato DM, Wilder J, Schumm LP, Gillet V, Alexander GC. Changes in prescription and over-the-counter medication and dietary supplement use among older adults in the United States, 2005 vs. 2011. *JAMA Intern Med* 2016;176:473–482.
18. Schwartz JB, Schmader KE, Hanlon JT, Abernethy DR, Gray S, Dunbar-Jacob J, Holmes HM, Murray MD, Roberts R, Joyner M, Peterson J, Lindeman D, Tai-Seale M, Downey L, Rich MW. Pharmacotherapy in older adults with cardiovascular disease: report from an American College of Cardiology, American Geriatrics Society, and National Institute on Aging workshop. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:371–380.
19. Rich MW, Chyun DA, Skolnick AH, Alexander KP, Forman DE, Kitzman DW, Maurer MS, McClurken JB, Resnick BM, Shen WK, Tirschwell DL. Knowledge gaps in cardiovascular care of older adults: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Geriatrics Society: Executive Summary. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:2185–2192.

20. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2768–2801.
21. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Chapter 8.1. Cardiovascular drugs from A to Z. In: Kaski JC, Kjeldsen KP, eds., *The ESC Handbook on Cardiovascular Pharmacotherapy*. Oxford: Oxford University Press; 2019. p813–896.
22. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev* 2009;41:67-76.
23. Sera LC, McPherson ML. Pharmacokinetics and pharmacodynamic changes associated with aging and implications for drug therapy. *Clin Geriatr Med* 2012;28:273-286.
24. Montamat SC, Abernethy DR. Calcium antagonists in geriatric patients: diltiazem in elderly persons with hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1989;45:682-91.
25. White M, Roden R, Minobe W, Khan MF, Larrabee P, Wollmering M, Port JD, Anderson F, Campbell D, Feldman AM. Age-related changes in beta-adrenergic neuroeffector systems in the human heart. *Circulation* 1994;90:1225-38.
26. Stewart R. Cardiovascular disease and frailty: what are the mechanistic links? *Clin Chem* 2019;65:80-6.
27. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173:489-95.
28. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-56.
29. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, Lefèvre T, Piazza N, Lachapelle K, et al. Frailty in older adults undergoing aortic valve replacement: the FRAILTY-AVR study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:689-700.
30. Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly. *Drug Saf.* 2007;30(10):911–918.
31. Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ.* 2015;350:h949.
32. Lindblad CI, Hanlon JT, Gross CR, et al. Clinically important drug disease interactions and their prevalence in older adults. *Clin Ther.* 2006;28(8):1133–1143.

33. Blanco-Reina E, Ariza-Zafra G, Ocaña-Riola R, et al. Optimizing elderly pharmacotherapy: polypharmacy vs. undertreatment. Are these two concepts related? *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(2):199–207.
34. Oscanoa T, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(6):759–770.
35. Pedrós C, Formiga F, Corbella X, et al. Adverse drug reactions leading to urgent hospital admission in an elderly population: prevalence and main features. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(2):219–226.
36. Hanlon P, Nicholl BI, Jani BD, et al. Examining patterns of multimorbidity, polypharmacy and risk of adverse drug reactions in chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional UK Biobank study. *BMJ Open*. 2018;8(1):e018404.
37. Pasina L, Brucato A, Falcone C, et al. Medication non-adherence among elderly patients newly discharged and receiving polypharmacy. *Drugs Aging*. 2014;31(4):283–289.
38. Wimmer BC, Bell JS, Fastbom J, et al. Medication regimen complexity and polypharmacy as factors associated with all-cause mortality in older people: a population-based cohort study. *Ann Pharmacother*. 2016;50(2):89–95.
39. Laflamme L, Monárrez-Espino J, Johnell K, et al. Type, number or both? A population-based matched case-control study on the risk of fall injuries among older people and number of medications beyond fall-inducing drugs. *PLoS One*. 2015;10(3):e0123390.
40. Ryan-Atwood TE, Hutchinson-Kern M, Ilomäki J, et al. Medication use and fall-related hospital admissions from long-term care facilities: a hospital-based case-control study. *Drugs Aging*. 2017;34(8):625–633.
41. Dörks M, Herget-Rosenthal S, Schmiemann G, et al. Polypharmacy and renal failure in nursing home residents: results of the inappropriate medication in patients with renal insufficiency in nursing homes (IMREN) study. *Drugs Aging*. 2016;33(1):45–51.
42. Chang Y-P, Huang S-K, Tao P, et al. A population-based study on the association between acute renal failure (ARF) and the duration of polypharmacy. *BMC Nephrol*. 2012;13(1):96.
43. Sutaria A, Liu L, Ahmed Z. Multiple medication (polypharmacy) and chronic kidney disease in patients aged 60 and older: a pharmacoepidemiologic perspective. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016;10(4):242–250.
44. Rawle MJ, Cooper R, Kuh D, et al. Associations between polypharmacy and cognitive and physical capability: a british birth cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(5):916–923.
45. George C, Verghese J. Polypharmacy and gait performance in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(9):2082–2087.
46. Vetrano DL, Villani ER, Grande G, et al. Association of polypharmacy with 1-year trajectories of cognitive and physical function in nursing home

- residents: results from a multicenter European study. *J Am Med Dir Assoc.* 2018.
47. Bonaga B, Sanchez-Jurado PM, Martinez-Reig M, et al. Frailty, polypharmacy, and health outcomes in older adults: the frailty and dependence in albacete study. *J Am Med Dir Assoc.* 2018;19(1):46–52.
48. Fried TR, O'Leary J, Towle V, et al. Health outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(12):2261–2272.
49. Gutierrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M, et al. The relationship between Frailty and Polypharmacy in older people: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(7):1432–1444.
50. Veronese N, Stubbs B, Noale M, et al. Polypharmacy is associated with higher frailty risk in older people: an 8-year longitudinal cohort study. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(7):624–628.
51. Cesari M, Landi F, Vellas B, et al. Sarcopenia and physical frailty: two sides of the same coin. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:192.
52. König M, Spira D, Demuth I, et al. Polypharmacy as a risk factor for clinically relevant sarcopenia: results from the berlin aging study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;73(1):117–122.
53. Lalic S, Jamsen KM, Wimmer BC, et al. Polypharmacy and medication regimen complexity as factors associated with staff informant rated quality of life in residents of aged care facilities: a cross sectional study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(9):1117–1124.
54. Montiel-Luque A, Núñez-Montenegro AJ, Martín-Aurioles E, et al. Medication-related factors associated with health-related quality of life in patients older than 65 years with polypharmacy. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171320.
55. Niikawa H, Okamura T, Ito K, et al. Association between polypharmacy and cognitive impairment in an elderly Japanese population residing in an urban community. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17(9):1286–1293.
56. Park H-Y, Park J-W, Song HJ, et al. The association between polypharmacy and dementia: a nested case-control study based on a 12-year longitudinal cohort database in South Korea. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169463.
57. Oyarzun-Gonzalez XA, Taylor KC, Myers SR, et al. Cognitive decline and polypharmacy in an elderly population. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(2):397–399.
58. Lu W-H, Wen Y-W, Chen L-K, et al. Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: a retrospective cohort study. *CMAJ.* 2015;187 (4):E130–7.
59. Mueller C, Molokhia M, Perera G, et al. Polypharmacy in people with dementia: associations with adverse health outcomes. *Exp Gerontol.* 2018;106:240–245.

60. Lalic S, Sluggett JK, Iilomaki J, et al. Polypharmacy and medication regimen complexity as risk factors for hospitalization among residents of long-term care facilities: a prospective cohort study. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(11):1067e1–1067 e6.
61. Payne RA, Abel GA, Avery AJ, et al. Is polypharmacy always hazardous? A retrospective cohort analysis using linked electronic health records from primary and secondary care. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(6):1073–1082.
62. Sganga F, Landi F, Ruggiero C, et al. Polypharmacy and health outcomes among older adults discharged from hospital: results from the CRIME study. *Geriatr Gerontol Int.* 2015;15(2):141–146.
63. Boparai MK, Korc-Grodzicki B. Prescribing for older adults. *Mt Sinai J Med* 2011;78:613-26.
64. Sera LC, McPherson ML. Pharmacokinetics and pharmacodynamic changes associated with aging and implications for drug therapy. *Clin Geriatr Med* 2012;28:273-86.
65. Odden MC, Peralta CA, Haan MN, Covinsky KE. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Arch Intern Med* 2012;172:1162-8.
66. Félix-Redondo FJ, Grau M, Fernández-Bergés D. Cholesterol and cardiovascular disease in the elderly. Facts and gaps. *Aging Dis* 2013;4:154-69.
67. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-100.
68. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, Gnjjidic D, Del Mar CB, Roughead EE, Page A, Jansen J, Martin JH. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med* 2015;175:827-34.
69. Feldman RD, Harris SB, Hegele RA, Pickering JG, Rockwood K. Applying atherosclerotic risk prevention guidelines to elderly patients: a bridge too far? *Can J Cardiol* 2016;32:598-602.
70. Ellis G, Sevdalis N. Understanding and improving multidisciplinary team working in geriatric medicine. *Age Ageing* 2019;48:498–505.
71. Maher D, Ailabouni N, Mangoni AA, Wiese MD, Reeve E. Alterations in drug disposition in older adults: a focus on geriatric syndromes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2021;17:41–52.
72. Drenth-van Maanen AC, Wilting I, Jansen PAF. Prescribing medicines to older people—how to consider the impact of ageing on human organ and body functions. *Br J Clin Pharmacol* 2020;86:1921–1930.
73. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004;56:163–184.

74. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 3:1–150.
75. Garasto S, Fusco S, Corica F, Rosignuolo M, Marino A, Montesanto A, De Rango F, Maggio M, Mari V, Corsonello A, Lattanzio F. Estimating glomerular filtration rate in older people. *Biomed Res Int* 2014;2014:916542.
76. Werner K, Pihlsgård M, Elmståhl S, Legrand H, Nyman U, Christensson A. Combining cystatin C and creatinine yields a reliable glomerular filtration rate estimation in older adults in contrast to  $\beta$ -trace protein and  $\beta$ 2-microglobulin. *Nephron* 2017;137:29–37.
77. Fleg JL, Aronow WS, Frishman WH. Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:13–28.
78. Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders: there's got to be a happy medium. *JAMA* 2010; 304:1592–1601.
79. Jadhav PR, Cook J, Sinha V, Zhao P, Rostami-Hodjegan A, Sahasrabudhe V, Stockbridge N, Powell JR. A proposal for scientific framework enabling specific population drug dosing recommendations. *J Clin Pharmacol* 2015;55:1073–1078.
80. Ruiter R, Burggraaf J, Rissmann R. Under-representation of elderly in clinical trials: an analysis of the initial approval documents in the Food and Drug Administration database. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85:838–844.
81. Beuscart JB, Pelayo S, Robert L, Thevelin S, Marien S, Dalleur O. Medication review and reconciliation in older adults. *Eur Geriatr Med* 2021;12:499–507.
82. Denholm R, Morris R, Payne R. Polypharmacy patterns in the last year of life in patients with dementia. *Eur J Clin Pharmacol* 2019;75:1583–1591.
83. Holmes HM, Min LC, Yee M, Varadhan R, Basran J, Dale W, Boyd CM. Rationalizing prescribing for older patients with multimorbidity: considering time to benefit. *Drugs Aging* 2013;30:655–666.
84. Duerden M, Avery T, Payne R. Polypharmacy and Medicines Optimisation. Making It Safe and Sound. London: The King's Foundation. London. 2013.
85. Rankin A, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, Ryan C, Hughes C. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;(9):CD008165.
86. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med*.2012;125:882e1–882e7.
87. Cadogan CA, Kerse N, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Sys Rev* 2014;10:CD008165.

88. Castellano JM, Sanz G, Fernandez Ortiz A, et al. A polypill strategy to improve global secondary cardiovascular prevention: from concept to reality. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:613–21.
89. Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2071–2082.
90. Castellano JM, Sanz G, Fernandez Ortiz A, et al. A polypill strategy to improve global secondary cardiovascular prevention: from concept to reality. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:613–21.
91. Sanz G, Fuster V, Guzman L, et al. The fixed-dose combination drug for secondary cardiovascular prevention project: improving equitable access and adherence to secondary cardiovascular prevention with a fixed-dose combination drug. Study design and objectives. *Am Heart J*. 2011;162:811–817 e1.
92. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281–1357.
93. Sherrill B, Halpern M, Khan S, et al. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13:898–909.
94. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122:290–300.
95. Sood N, Reinhart KM, Baker WL. Combination therapy for the management of hypertension: a review of the evidence. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67:885–894.
96. Eisenberger U, Wuthrich RP, Bock A, et al. Medication adherence assessment: high accuracy of the new Ingestible Sensor System in kidney transplants. *Transplantation*. 2013;96:245–250.
97. Werder SF, Preskorn SH. Managing polypharmacy: walking a fine line between help and harm. *Curr Psychiatry Online*. 2003;2:24–36.