



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

VANESSA ALVES DA CONCEIÇÃO

**Complexidade da Farmacoterapia: influência nos desfechos clínicos dos pacientes e
fatores de risco para idosos com doenças crônicas**

ARACAJU-SE
2022

VANESSA ALVES DA CONCEIÇÃO

**TÍTULO: COMPLEXIDADE DA FARMACOTERAPIA: INFLUÊNCIA NOS
DESFECOS CLÍNICOS DOS PACIENTES E FATORES DE RISCO PARA
IDOSOS COM DOENÇAS CRÔNICAS**

VANESSA ALVES DA CONCEIÇÃO

Complexidade da Farmacoterapia: influência nos desfechos clínicos dos pacientes e fatores de risco para idosos com doenças crônicas

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Divaldo Pereira de Lyra Júnior

Co-orientador: Prof. Dr. Daniel Tenório da Silva

**ARACAJU - SE
2022**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE – BISAU
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

C744c	Conceição, Vanessa Alves da Complexidade da Farmacoterapia: influência nos desfechos clínicos dos pacientes e fatores de risco para idosos com doenças crônicas / Vanessa Alves da Conceição ; orientador Divaldo Pereira de Lyra Júnior ; coorientador Daniel Tenório da Silva. – Aracaju, 2022. 187 f. : il. Tese (doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2022. 1. Ciências da saúde. 2. Farmacologia terapêutica. 3. Farmacoterapia. 4. Idosos. 5. Doenças crônicas. I. Lyra Júnior, Divaldo Pereira de, orient. II. Silva, Daniel Tenório da, coorient. III. Título. CDU 615:616-085
-------	--

VANESSA ALVES DA CONCEIÇÃO

Complexidade da Farmacoterapia: influência nos desfechos clínicos dos pacientes e fatores de risco para idosos com doenças crônicas

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Aprovada em: ____/____/____

Orientador: Prof. Dr. Divaldo Pereira de Lyra Júnior
Universidade Federal de Sergipe

1º Examinador: Prof. Dr. Genival Araújo dos Santos Júnior
Universidade Federal do Espírito Santo

2º Examinador: Prof.^a Dr.^a Alessandra Rezende Mesquita
Universidade Federal de Sergipe

3º Examinador: Prof.^a Dr.^a Thais Teles de Souza
Universidade Federal da Paraíba

4º Examinador: Prof.^a Dr.^a Elisdete Maria Santos de Jesus
Ministério da Saúde / DAF

PARECER:

Dedico essa Tese de doutorado a todas aquelas pessoas que não conseguiram encontrar forças na vida para superar momentos difíceis e, por esse motivo, não estão mais entre nós... Não é nada fácil superar as dores das batalhas que travamos contra nós mesmos.

AGRADECIMENTOS

Acreditava que era forte, corajosa e inteligente, descobriu que era frágil, medrosa e esforçada. Tentaram tirar suas forças, e, mesmo debilitada emocionalmente, ela não desistiu!

Esses dois últimos anos foram muito difíceis, não só para mim, mas para muitas pessoas. Entendo que minhas dores não são maiores nem menores que a de ninguém, mas quero que saibam que de toda minha vida, nesses dois últimos anos foram extremamente difíceis viver!

A maior e pior luta de uma pessoa é a que ela trava consigo mesmo, nessa luta só cabe a nós decidirmos continuar caminhando ou pular no abismo. Para algumas pessoas pode até parecer uma escolha fácil (porque eu também já achei um dia), mas não é.

Perdi até as contas de quantas vezes pensei em desistir de tudo, mas como descrito na letra da música de Jessé Aguiar, DEUS e Nossa Senhora Aparecida sempre me impulsionaram diariamente. Nos momentos mais difíceis eles foram a força e o ânimo que eu precisava para prosseguir. Se eu não desisti, o motivo é que sempre estiveram aqui, nos piores momentos falando no meu ouvido “nunca desistirei de ti”. Assim, não desisti, pois, quando mais precisei eles foram meu eterno alívio!

Estar longe é muito difícil. É como se um espinho penetrasse em meu peito e a cada segundo me ferisse, e meu corpo já não conseguindo responder a tanta dor paralisasse. Mas acredito que tudo tem um propósito nessa vida, nada é por acaso, não cai uma folha no chão que não seja da vontade de DEUS. E assim eu sigo com fé.

Uma vez escutei de alguém que: “Melhor do que agradecer, é ser grata”. Nunca fui uma pessoa fácil (longe disso), estou em um processo contínuo de evolução (olhe que já melhorei em muitos aspectos da minha vida, mas tenho muito o que melhorar ainda). A única certeza que tenho é do amor que existe dentro de mim. Por isso não escondo o amor que sinto por todas as pessoas que passaram por minha vida e deixaram uma marca em meu coração.

E com o coração encharcado de amor, quero deixar registrado nessa Tese toda minha gratidão a essas pessoas, que direta ou indiretamente, foram responsáveis por minha trajetória até aqui. Sem elas nunca teria conseguido chegar ao final desse ciclo:

- Maria do Rosário Alves da Conceição, minha mãe, meu alicerce. Ela que desempenhou vários papéis no decorrer da minha vida, ora mãe, ora pai, ora amiga cumprindo todos eles com excelência. Sempre foi minha maior incentivadora, minha fã número um. É tão lindo ver o brilho nos teus olhos ao falar de mim e da minha profissão para os seus... Isso por si só já valeu a pena todo o meu esforço. Primeiro e grande amor da minha vida, sempre foi por você! Sou grata por ter me deixado existir para poder te dar o orgulho que a senhora merece. Te amo incondicionalmente!

- Adelvan da Cunha Machado, meu príncipe, meu esposo, minha fortaleza. Ele que sempre esteve ao meu lado em todos os momentos, me apoiou, me incentivou, me mimou, mas também me alertou. E mesmo nos meus mais elevados picos de estresse e ansiedade, nunca desistiu da gente. Obrigada meu amor, por todo cuidado, todo carinho e por não ter deixado que eu estragasse tudo. Te amo além do amor!

- Anne Beatriz, minha princesinha, você é o milagre da minha vida (literalmente), junto com Giovana, Petrus, Benício, Arthur, Guilherme, Davi e Maria Júlia, são parte de mim, são a luz dos meus olhos, são meus grandes amores, só em poder olhar para vocês meu coração transborda de alegria e paz, tudo seria muito mais difícil sem vocês!

- Alice e Rafael, meus irmãos, ao modo deles sempre se fizeram presente em minha vida, me apoiando em todas as minhas decisões, amo vocês!

-Wilton e Mônica, meus cunhados, obrigada por todo incentivo e apoio de sempre!

- Ana Maria, minha sogra, minha segunda mãe, faz tudo que pode para me deixar feliz, e sempre embarca nas minhas loucuras, te amo.

- Abraão e Adriana, ele é muito mais que um cunhado, ela é muito mais que a esposa do meu cunhado. Eles são aqueles amigos que a gente pode contar em todos os momentos de nossas vidas. Eles são irmãos, amo vocês.

- Valter, meu pai, também foi fundamental para o meu crescimento e apesar de todos os nossos contratempos eu te perdoo por tudo, te amo!

- A todos os meus familiares, tios, tias, primos e primas, que vibram comigo a cada conquista. Amo cada um de vocês.

- Janaina Mota, minha primeira amiga, na verdade ela é muito mais que isso (afilhada, madrinha, comadre, companheira em todos os momentos, cumplice), ela é uma irmã, agradeço a DEUS todos os dias por ter te colocado em minha vida. Você não imagina o quanto é importante para mim. Te amo infinitamente. Você é parte de mim para sempre.

- Dayane Mota, quem diria que aquela menina marrenta seria minha amiga não é mesmo? Aos poucos com toda sua alegria conquistou um espaço enorme no meu coração. Obrigada por me proporcionar momentos de alegria. Amo você!

- Tatiany Araújo e Francielly Araújo, amigas que a UFS me deu. Desde quando nos conhecemos no primeiro dia de aula na graduação nosso santo bateu. Taty é aquela amiga delicada, toda certinha, Francy é aquela amiga doidinha e impulsiva, duas primas tão iguais e tão diferentes ao mesmo tempo. Elas são do tipo que não costumam demonstrar carinho (já melhoraram muito), mas eu sei que elas me amam... São aquelas amigas capazes de fazer coisas extraordinárias por você, aquelas com quem você pode contar para tudo. Amo e não é pouco. Elas já são parte de mim para sempre! Nem se elas quiserem, saem da minha vida, porque eu não deixo!

Taty embarcou comigo na pós-graduação, e, mesmo seguindo áreas diferentes de conhecimento, quero agradecer a ela de uma forma especial por todo apoio, por todos os momentos que parou para me escutar, me aconselhar, me incentivar, me alertar, me xingar (e não foram poucos). Saiba que sem você ao meu lado nesse processo tudo seria muito mais difícil.

- Kérlin Rocha ou Kérlinda, amiga da graduação, pós-graduação e da vida. Um ser de luz que DEUS colocou em minha vida para não me fazer desistir. Sempre falando que tinha orgulho de mim... eu acabei acreditando. Te amo amiga, você foi e é responsável por muitas das minhas conquistas, não conseguiria terminar essa Tese se você não estivesse ao meu lado, você é luz.

- Gabriela Conrado, amiga que a pós-graduação me deu, tínhamos tudo para não dar certo, mas por motivos de muita sinceridade e companheirismo, a gente se encontrou nessa amizade tão verdadeira, sem cobranças... só amor!!

- Tâmara Natasha sempre fui sua fã. Lembro a primeira vez que vi uma palestra sua no Hospital do Coração. Achei você perfeita (para não usar aquela palavra com que começa com “f” e termina com “a”), gostei de você no T0 (entendedores entenderão). Como eu não costumo me enganar com as pessoas, quando você entrou no LEPFS minha admiração por você só aumentou. Você é exemplo de tantas coisas para mim que nem caberia nessa Tese. Quero você em minha vida para sempre, te amo!

- Rafaella Oliveira, amiga que a pós-graduação me deu, não tenho nem palavras para descrever o quanto que você foi importante para mim nesse processo. Você é exemplo em muitos aspectos: sua inteligência, seu amor pela profissão, sua empatia, sua necessidade de sempre ajudar o outro (que as vezes até te prejudica) é algo extraordinário. Obrigada por todas as palavras de acalento, por todos os momentos que parou para me escutar, por todo incentivo e ajuda. Sem você nada disso seria possível, te amo!

- Rone, Marcus (Barney), Romário, Maxuel, Genival Júnior e Anderson (Carneirinho), meus agregados favoritos, são os parceiros das minhas melhores e, por isso, também recebem todo meu carinho. Obrigada pelos momentos de descontração.

- Aos familiares das minhas amigas Janaina, Tatiany e Francielly, que também são minha família. Torcem por mim e se alegram com as minhas conquistas. Obrigada pelo acolhimento e por toda atenção. Amo vocês.

- Laboratório de Ensino e Pesquisa em Farmácia Social, considero esse lugar como uma casa em constante construção. Por muitos anos, mais especificamente durante nove anos da minha vida ele foi minha segunda casa. Nele, apendi o verdadeiro significado daquela frase de Michael Jordan *“O talento vence jogos, mas só o trabalho em equipe ganha campeonatos”*. Aqui eu conheci pessoas maravilhosas e sem eles eu não teria chegado tão longe, por isso quero marcar todos aqui (espero não esquecer ninguém): “Divaldo Lyra Jr., Alfredo Dias, Daniel Tenório, Cristiani Banderó, Patrícia Lima, Karolline Leão, Rodrigo Correia, Vanessa Lima, Lincoln Marques, Edileide Guimarães, Gisele Brito, Izadora Barros, Elisdete de Jesus, Alessandra Mesquita, Tatiane Marques; Aline Dósea, Carla Cruz, Genival Júnior, Carina Silvestre, Kérlin Stancine, Sabrina Cerqueira, Dyego Anacleto, Rafaela Oliveira, Bárbara Sodré, Thaciana Alcântara, Gabriela Conrado, Giulyane Targino, Luana Macêdo, Luiza Cunha, Fernando Araújo, Fernanda Vilanova, Fernanda Valença, Fernanda Prado, Tamara Natasha, Alana Teles, Helena Ferreira, Fabio Ramalho, Michele Menezes, Aline Santana, Alex Santana, Sheila Feitosa, Leticia Prates, Mônica Thais, Givalda Mendonça, Renata Ferraz, André Pereira, Pedro Menezes, Sylmara Pereira, Quennia Garcia, Francielly Fonseca, Livia Gois, Tatiana Damasceno e Willian Melo. Entendo que fazer parte desse grupo não é uma realidade para muitos, e que, dentro dessa bolha, eu fui muito privilegiada por ter vocês, muito mais que colegas de trabalho, são uma família... A família LEPFS (com alguns agregados).

Dentre essas pessoas maravilhosas que foram citadas, algumas marcaram minha vida. Por isso quero agradecer de forma individual a elas. Porém, todas contribuíram de alguma forma nessa jornada acadêmica.

- Dyego Anacleto, “o menino mais feio da UFS”. Aquele amigo chato que você não larga. Ele é um dos meus chatos favoritos. Obrigada por todo apoio e incentivo que você me deu durante esse processo. Sem você não sei o que seria de mim nas estatísticas da vida. Brincadeiras à parte, tudo seria mais difícil sem você. Te amo, amigo!

- Fernanda Vilanova, costumava te chamar de filha, minha primeira aluna de iniciação científica. Quero que saiba que sua ajuda foi muito importante para o desenvolvimento dessa Tese, não sei quem orientava quem. Aprendi muito com você. Pena que a pandemia nos afastou, mas eu estarei sempre aqui para o que você precisar. Obrigada por todo apoio, companheirismo e amizade, te amo filha.

- Fernanda Valença, foi minha aluna da disciplina de Atenção Farmacêutica, tive a honra de participar da sua banca de monografia e foi minha parceira na disciplina de Atenção Farmacêutica quando optou pela pós-graduação. Desde o primeiro dia que te conheci, percebi o seu brilho, entendi logo que você seria uma profissional exemplar. Tudo que se propõe a fazer realiza com maestria. Nessa reta final, você foi peça fundamental para término dessa Tese. Sou imensamente grata por você ter se disponibilizado a me ajudar. Fico muito feliz por você, juntamente com Fernanda Prado, terem assumido o projeto que a pandemia não me deixou acabar. Obrigada por todo apoio, dedicação e incentivo. Pode contar comigo para sempre. Serei eternamente grata. Te amo.

- Aline Dósea e Carla Cruz, vocês sabem o quanto vocês foram importantes para mim, passamos por momentos difíceis juntas e sem vocês ao meu lado tudo teria sido mais difícil. Quero vocês na minha vida para sempre. Obrigada por tanto, amo vocês!

- Fernando Araújo, meu ogro favorito, companheiro dos projetos de extensão. Foi entrando na minha vida de mansinho e conquistou um lugar enorme no meu coração. Obrigada por todo apoio. Te amo, amigo.

- Lincoln Marques, mesmo distante, seu espaço no meu coração está aqui guardadinho. Você foi muito importante no decorrer da minha vida acadêmica. Obrigada por tudo! Te amo, amigo.

- Rafaella Oliveira, Sabrina Cerqueira, Dyego Anacleto, Vanessa Lima, Kérlin Rocha e Barbara Sodré, amigos que o LEPFS me deu e que eu quero que estejam comigo para vida toda. Juntos formamos D1 e M4 (brincadeira interna). Vocês foram fundamentais para o meu crescimento pessoal e profissional, não tenho nem palavras para descrever a minha gratidão por todos esses anos de companheirismo e cumplicidade entre nós. Em breve estaremos em Paris sorrindo de nossas histórias no chá das 15:00h. O meu coração transborda de amor por vocês!
- Divaldo Pereira de Lyra Júnior, meu orientador, acreditou em mim mesmo nos momentos que eu não acreditava que seria capaz. Sempre que ele me fazia um elogio, eu ficava com um pé atrás, porque receber elogios não fazia parte da minha vida. Então eu acreditava que não gostava de recebê-los. A verdade é que eu não estava acostumada. Nessa caminhada, aprendi muitas coisas com ele, coisa boas e coisas não tão boas assim (afinal ninguém é perfeito). As coisas ruins também me ensinaram muito e o conjunto da ópera foi essencial para formar essa pesquisadora que eu me tornei hoje. Obrigada por nunca ter desistido de mim. Sei que não sou uma pessoa fácil. Desculpa por tudo e obrigada por tanto. Espero continuar a aprender com o senhor nessa caminhada rumo à docência. Você sabe que eu tenho dificuldade em pedir ajuda, não solte a minha mão.
- Daniel Tenório da Silva, meu coorientador, ele foi o responsável pela minha inserção na vida acadêmica. Mesmo longe, nunca se negou a me ajudar e sempre que precisei ele estava lá. Obrigada por todo apoio nessa caminhada. Te admiro muito.
- Meus pacientes, eles que me encheram de conhecimento prático, que me deram a oportunidade de cuidar, que me tornaram mais humana. Sou extremamente grata a cada um pela confiança e pela oportunidade de aprender.
- Quero agradecer a todos os professores que passaram por minha vida, desde a infância até a pós-graduação, eles foram responsáveis pelo meu crescimento intelectual. Obrigada pelos ensinamentos, orientações e amizade, contribuindo ativa ou passivamente na construção dessa Tese. Meu eterno respeito e admiração por todos vocês! Obrigada!
- A todos os alunos, professores e funcionários do Departamento de Farmácia, da Universidade Federal de Sergipe, especialmente aos alunos da disciplina de Atenção Farmacêutica, por meio da qual tive a honra de atuar como professora voluntária. Estar ao lado de vocês me ajudou a ter certeza de que estou no caminho certo. Obrigada!
- Aos meus colegas da Pós-graduação, em especial, Kérlin Rocha, Mayara Tavares, Vanessa Tavares, por sempre estarem ao meu lado em todas as disciplinas do doutorado. Obrigada pelo companheirismo e por deixarem tudo mais leve. Nunca vou esquecer vocês. Amo mais que chocolate.
- Aos professores que compuseram a minha banca de qualificação, Prof. Dr. Genival Araújo dos Santos Júnior, Prof.^a Dr.^a Patrícia Melo Aguiar, Prof. Dr. José Augusto Soares Barreto Filho. Obrigada por terem dedicado um pouco do tempo de vocês na correção do trabalho de qualificação e terem contribuído grandiosamente para esta Tese.
- Antecedo-me para agradecer aos professores que vão compor a Banca de Defesa desta Tese, Prof. Dr. Genival Araújo dos Santos Júnior, Prof.^a Dr.^a Alessandra Rezende Mesquita, Prof.^a Thais Teles de Souza e Prof.^a Dr.^a Elisdete Maria Santos de Jesus, pelo tempo dedicado à correção e pelas contribuições. Obrigada por terem aceitado o convite.
- Não poderia deixar de agradecer as secretárias do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, de forma especial na pessoa de Érica, por toda disponibilidade, simpatia, gentileza e paciência, sempre muito atenciosa e eficiente. Uma pessoa iluminada por DEUS, nunca me deixou sem uma resposta e sempre tinha uma palavra de alento. Obrigada pela ajuda de sempre. Que DEUS continue abençoando sua vida para que você continue sendo luz na vida das pessoas. O PPGCS não é o mesmo sem você.
- Agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), que me apoiou financeiramente.

- Agradeço ao Programa de Pesquisa para o SUS: gestão compartilhada em saúde (PPSUS), que apoiou financeiramente meu projeto.

- Sou extremamente grata à Universidade Federal de Sergipe e Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, por abrirem as portas e me dar subsídios para que eu pudesse realizar esta Tese. Proporcionaram-me mais que a busca de conhecimento técnico e científico, uma lição de vida.

Estes agradecimentos podem até parecer clichê para você que não entende ou não tem conhecimento do significado do amor em minha vida. Algumas pessoas podem questionar o porquê da repetição dessa palavra em toda extensão desse texto, podem não entender minha necessidade de falar “te amo”. Pois bem, amar para mim é libertação de todo sentimento ruim (orgulho, vaidade, interesse, inveja, rancor). Quando eu falo que amo, estou entregando tudo de melhor que existe em mim. Nunca vai ser da boca para fora.

“O amor é paciente, é bondoso, não inveja, não se vangloria, não maltrata, não procura seus interesses, não se ira facilmente, não guarda rancor. O amor não se alegra com a injustiça, mas sim com a verdade” (1ºCoríntios 13:4-7).

Amar é respeitar, é se dar por completo. Que eu nunca perca essa vontade inexplicável de amar e falar que amo. Que minhas ações sejam condizentes com minha fala, caso contrário terei perdido toda minha essência!

Por fim, tem uma frase de Ayrton Senna que eu gosto muito, e com ela, vou encerrar os meus agradecimentos: *“Eu sou parte de uma equipe. Então, quando eu venço, não sou eu apenas quem vence. De certa forma, termino o trabalho de um grupo enorme de pessoas.”*

*“Se não puder voar, corra.
Se não puder correr, ande.
Se não puder andar, rasteje.
Mas continue em frente de qualquer jeito.”
(Martin Luther King)*

RESUMO

COMPLEXIDADE DA FARMACOTERAPIA: INFLUÊNCIA NOS DESFECHOS CLÍNICOS DOS PACIENTES E FATORES DE RISCO PARA IDOSOS COM DOENÇAS CRÔNICAS QUE CONTRIBUEM PARA O RISCO CARDIOVASCULAR.

Autora: Vanessa Alves da Conceição. Aracaju, 2022.

Introdução. Os idosos apresentam alta prevalência de condições crônicas que contribuem para o risco cardiovascular e exige uso múltiplo e contínuo de medicamentos. O que pode impactar no aumento da complexidade da farmacoterapia (CF), considerada um dos fatores associados à piora dos resultados clínicos dos pacientes. No Brasil, estudos sobre a CF com alto nível de evidência científica são ainda incipientes. Portanto, são necessárias evidências científicas que quantifique quais desfechos clínicos e fatores de risco estão associados à CF, auxiliando no planejamento de intervenções para otimizá-la. **Objetivo.** Analisar a influência da CF nos desfechos clínicos dos pacientes e nos fatores de risco de idosos com condições crônicas que contribuem para o risco cardiovascular. **Métodos.** Este estudo foi realizado em três etapas. Na primeira etapa foi realizada uma revisão sistemática com meta-análise nas bases de dados *Cochrane Library*, *LILACS*, *PubMed*, *Scopus*, *EMBASE*, *Open Thesis* e *Web of Science* para identificar estudos que avaliassem a associação entre CF e desfechos clínicos dos pacientes. Na segunda etapa foi realizado um estudo transversal para avaliar o perfil de CF de idosos com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular, atendidos no ambulatório de um hospital de ensino em um estado no Nordeste do Brasil. Na terceira etapa foi desenvolvido o protocolo de um ensaio clínico randomizado simples cego, que será realizado de agosto de 2022 a agosto de 2023, no referido hospital. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com CAAE: 76101417.5.0000.5546 e nº de registro: 3.011.991. **Resultados.** A meta-análise mostrou que a CF está associada aos desfechos clínicos: hospitalização (HR 1,20; IC95% 1,14 a 1,27; $I^2 = 0\%$), readmissão hospitalar (DMP 7,72; IC95% 1,19 a 14,25; $I^2 = 84\%$) e não adesão a farmacoterapia (OR ajustado 1,05; IC95% 1,02 a 1,07; $I^2 = 0\%$). No estudo transversal, 102 prontuários farmacoterapêuticos foram analisados. A média de idade dos idosos foi de $69 \pm 7,01$ anos. A média da CF foi $14,76 \pm 6,98$. A análise referente à associação entre MRCI e interação medicamentosa ($p < 0,001$), medicamentos potencialmente inapropriados para idosos ($p=0,016$), duplicidade terapêutica ($p=0,008$), e problemas de saúde (hipertensão arterial sistêmica ($p=0,048$), diabetes *mellitus* ($p= 0,002$) e dislipidemia ($p=0,002$)), evidenciou significância estatística para as variáveis. A regressão linear demonstrou a existência de uma influência significativa do nº de medicamentos nos escores de CF ($F(1, 100)= 1242,47$; $p < 0,001$; $R^2_{ajustado}= 0,92$). Na terceira etapa foi desenvolvido o protocolo de ensaio clínico, registrado no Registro Brasileiro de Ensaaios Clínicos (ReBEC), com o seguinte nº de registro: RBR-9dyq9jr. **Conclusão.** A meta-análise evidenciou que a CF é um fator de risco que pode influenciar nos desfechos clínicos dos pacientes. No estudo transversal foi possível observar fatores de risco que podem estar associados ao aumento da CF em pacientes idosos com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular. O protocolo do ensaio clínico controlado randomizado simples cego é necessário para comprovar na prática quais fatores de riscos estão associados a CF, bem como, mensurar o impacto da complexidade sobre os desfechos em saúde de pacientes idosos com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular.

Palavras-chave: idosos, complexidade da farmacoterapia, desfechos clínicos, doenças crônicas, risco cardiovascular.

ABSTRACT

MEDICATION REGIMEN COMPLEXITY: INFLUENCE ON CLINICAL OUTCOMES OF PATIENTS AND RISK FACTORS FOR ELDERLY WITH CHRONIC DISEASES THAT CONTRIBUTE TO CARDIOVASCULAR RISK. Author:

Vanessa Alves da Conceição. Aracaju, 2022.

Introduction. Elderly people have a high prevalence of chronic conditions that contribute to increase cardiovascular risk. Usually, this situation requires multiple and continuous use of medicines, which can increase the medication regimen complexity (MRC). MRC is considered one of the factors associated with the worsening of patients' clinical outcomes. In Brazil, studies on MRC with a high level of scientific evidence are still incipient. Therefore, scientific evidence is needed to quantify which clinical outcomes and risk factors are associated with MRC, helping to plan interventions to optimize it. **Objective.** To analyze the influence of FC on the clinical outcomes of patients and on risk factors in the elderly with chronic conditions that contribute to cardiovascular risk. **Methods.** This study was carried out in three steps. In the first step, a systematic review with meta-analysis was carried out using the databases Cochrane Library, LILACS, PubMed, Scopus, EMBASE, Open Thesis and Web of Science to identify studies that evaluated the association between MRC and clinical outcomes of patients. In the second step, a cross-sectional study was carried out to evaluate the MRC of elderly people with chronic conditions that contribute to cardiovascular risk, treated at the outpatient clinic of a teaching hospital in a state in the Northeast of Brazil. In the third step, the protocol of a single-blind randomized clinical trial was developed, which will be carried out from August 2022 to August 2023, at the hospital. This work was approved by the Research Ethics Committee with CAAE: 76101417.5.0000.5546 and registration number: 3,011,991. **Results.** The meta-analysis showed that the MRC is associated with clinical outcomes: hospitalization (HR 1.20; 95%CI 1.14 to 1.27; I² = 0%), hospital readmission (DMP 7.72; 95%CI 1 .19 to 14.25; I² = 84%) and medication nonadherence (adjusted OR 1.05; 95%CI 1.02 to 1.07; I² = 0%). In the cross-sectional study, a total of 102 medical records were analyzed. The mean age of the elderly was 69 ± 7.01 years. The mean MRC was 14.76 ± 6.98. Data analysis regarding the association between MRCI and drug interactions (p<0.001), potentially inappropriate drugs for the elderly (p=0.016), therapeutic duplicity (p=0.008), as well as health problems: hypertension (p= 0.048), diabetes mellitus (p= 0.002) and dyslipidemia (p= 0.002), showed statistical significance for all these variables. Multiple linear regression demonstrated the existence of a significant influence of the number of medicines on MRC scores (F(1. 100)= 1242.47; p < 0.001; R²_{ajustado}= 0.92. In the third step, a single-blind randomized controlled clinical trial protocol was developed and registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC), with the following registration number: RBR-9dyq9jr. **Conclusion.** The meta-analysis showed that MRC is a risk factor that can influence the clinical outcomes of patients. In the cross-sectional study, it was possible to observe risk factors that may be associated with increased MRC in elderly patients with chronic conditions that contribute to cardiovascular risk. The controlled trial protocol is necessary to prove in practice which risk factors are associated with MRC, as well as to measure the impact of MRC on the health outcomes of elderly patients with chronic conditions that contribute to cardiovascular risk.

Keywords: elderly, medication regimen complexity, clinical outcomes, chronic conditions, cardiovascular risk.

LISTA DE TABELAS

Tabela 01. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática	78
Tabela 02. Desfechos clínicos associados à complexidade da farmacoterapia, medida por MRCI.....	84
Tabela 03. Avaliação da qualidade dos estudos de coorte por meio da ferramenta <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> (NOS).....	89
Tabela 04. Avaliação da qualidade dos estudos caso-controle por meio da ferramenta <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> (NOS).....	92
Tabela 05. Características sociodemográficas e clínicas dos idosos com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular atendidos pelo serviço de revisão da farmacoterapia no ambulatório de um hospital de ensino. Sergipe, Brasil, 2022.....	97
Tabela 06. Perfil farmacoterapêutico dos idosos com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular atendidos pelo serviço de revisão da farmacoterapia no ambulatório de um hospital de ensino. Sergipe, Brasil, 2022.....	98
Tabela 07. Número de pacientes com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular que tiveram maior nível de complexidade da farmacoterapia em cada seção do <i>Medication Regimen Complexity Index</i> (MRCI). Sergipe, Brasil, 2022.....	99
Tabela 08. Associação entre MRCI alto (de acordo com estudo de Pantuzza e colaboradores 2018) versus sexo, escolaridade, interações medicamentosas, medicamentos potencialmente inapropriados para idosos, duplicidade terapêutica e problema de saúde. Sergipe, Brasil, 2022.....	100
Tabela 09. Regressão Linear Múltipla da influência das variáveis sobre a CF. Sergipe, Brasil, 2022.....	101

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01. Fluxograma com as etapas com as etapas de atendimento para os grupos controle e intervenção.....	66
Figura 02. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.....	76
Figura 03 A. Meta-análise de medida contínua para variável adesão a farmacoterapia.....	93
Figura 03 B. Meta-análise de medida ajustada para variável adesão a farmacoterapia.....	93
Figura 04 A. Meta-análise de medida contínua para variável hospitalização.....	94
Figura 04 B. Meta-análise de medida ajustada para variável hospitalização.....	94
Figura 05 A. Meta-análise de medida contínua para variável readmissão hospitalar.....	95
Figura 05 B. Meta-análise de medida ajustada para variável readmissão hospitalar.....	96

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMSTAR – *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*
CAAE – Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CF – Complexidade da Farmacoterapia
CNS – Conselho Nacional de Saúde
DP – Desvio padrão
DMP – Diferença de Média Ponderada
EAM – Evento adverso a medicamento
EBSERH – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
HU – Hospital Universitário
HR – *Hazard Ratios*
IC: Intervalo de confiança
IQR – Intervalo Interquartil
LEPFS – Laboratório de Ensino e Pesquisa em Farmácia Social
MeSH – *National Library of Medicine's controlled vocabular thesaurus*
MPII – Medicamento Potencialmente Inapropriado para Idosos
MRCI – *Medication Regimen Complexity Index*
NOS – *Newcastle-Ottawa Scale*
OR – *Odds ratios*
PPGCS – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*
RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RR – Risco Relativo
SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos
SPSS – *Statistical Package for Social Sciences*
STROB – *Initiative: guidelines on reporting observational studie*
SUS – Sistema Único de Saúde
UFS – Universidade Federal de Sergipe

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	22
1.1.	Estrutura da Tese	24
2.	REVISÃO DA LITERATURA	27
2.1.	Envelhecimento Populacional.....	27
2.2.	Doenças crônicas que contribuem para o Risco Cardiovascular	29
2.3.	Uso de medicamentos em idosos	32
2.4.	Complexidade da Farmacoterapia.....	33
2.5.	Revisão da farmacoterapia	37
2.6.	Construção da hipótese	40
2.7.	Histórico da Tese	42
3.	OBJETIVOS	47
3.1.	Objetivo geral.....	47
3.2.	Objetivos específicos.....	47
4.	MÉTODOS	49
4.1.	Delineamento e duração do estudo.....	49
4.2.	Primeira Etapa.....	49
4.2.1.	Pergunta de Pesquisa	49
4.2.2.	Estratégia de Busca.....	50
4.2.3.	Critérios de Elegibilidade	50
4.2.4.	Processo de seleção dos estudos	51
4.2.5.	Processo de extração de dados.....	51
4.2.6.	Avaliação da qualidade metodológica	51
4.2.7.	Síntese de Dados.....	52
4.3.	Segunda Etapa	53
4.3.1.	Delineamento e duração do estudo	53
4.3.2.	Amostra do estudo	53

4.3.3.	Coleta de dados.....	54
4.3.3.1.	<i>Avaliação do perfil farmacoterapêutico</i>	54
4.3.3.2.	<i>Avaliação da Complexidade da Farmacoterapia</i>	54
4.3.4.	Análise estatística	55
4.3.5.	Exequibilidade e aspectos Éticos	56
4.4.	Terceira Etapa	56
4.4.1.	Delineamento e duração do estudo	56
4.4.2.	Local do estudo.....	57
4.4.3.	Participantes do estudo	57
4.4.4.	Critérios de inclusão	57
4.4.5.	Critérios exclusão	58
4.4.6.	Cálculo do tamanho da amostra.....	59
4.4.7.	Seleção dos pacientes, recrutamento, randomização, alocação e cegamento	59
4.4.8.	Coleta de dados.....	60
4.4.9.	Métodos contra viés e garantia de qualidade	62
4.4.10.	Procedimentos	62
4.4.10.1.	<i>Grupo controle</i>	62
4.4.10.2.	<i>Grupo Intervenção</i>	63
4.4.11.	Desfechos avaliados.....	66
4.4.11.1.	<i>Desfecho primário</i>	66
4.4.11.2.	<i>Desfechos secundários</i>	66
4.4.11.2.1.	Problemas farmacoterapêuticos.....	66
4.4.11.2.2.	Conhecimento do Paciente sobre o Medicamento	67
4.4.11.2.3.	Desfechos clínicos.....	67
4.4.11.2.4.	Desfechos Humanísticos	69
4.4.11.2.5.	Desfechos Econômicos	70
4.4.12.	Análise estatística	71
4.4.13.	Aspectos éticos	72
4.4.14.	Exequibilidade	72
5.	RESULTADOS	74
5.1.	Primeira Etapa	74
5.1.1.	Seleção dos estudos	74
5.1.2.	Características dos estudos	76

5.1.3.	Desfechos clínicos associados a Complexidade da Farmacoterapia e pontos de corte para o MRCI.....	81
5.1.4.	Avaliação da Qualidade dos Estudos.....	82
5.1.5.	Análise de Dados.....	92
5.2.	Segunda Etapa	96
5.2.1.	Perfil sociodemográfico e clínico	96
5.2.2.	Perfil farmacoterapêutico.....	97
5.2.3.	Complexidade da Farmacoterapia (CF).....	98
6.	DISCUSSÃO	102
6.1.	Primeira Etapa.....	102
6.2.	Segunda Etapa	104
6.3.	Terceira Etapa	109
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	112
7.1.	Conclusão	112
7.2.	Perspectivas.....	113
	REFERÊNCIAS	116
	APÊNDICE 01	141
	APÊNDICE 02	147
	ANEXO 01	154
	ANEXO 02	155
	ANEXO 03	158
	ANEXO 04	161
	ANEXO 05	169
	ANEXO 06	170
	ANEXO 07	174
	ANEXO 08	175
	ANEXO 09	188



INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é crescente. Em 2050, espera-se que a população mundial com idade igual ou superior a 60 anos chegue a 2 bilhões, em contraponto aos 900 milhões de idosos em 2015 (OPAS, 2018). Este processo está associado a mudanças no estilo de vida, melhorias nos sistemas sociais e de saúde, bem como às alterações na redução das taxas de fecundidade e mortalidade, ambas relacionadas ao desenvolvimento socioeconômico que trazem como consequência o aumento da longevidade em cenário mundial (SANTOS *et al.*, 2015; THIYAGARAJAN *et al.*, 2019; UNFPA, 2012; YANG *et al.*, 2019; WHO, 2020).

Nas últimas décadas, a expectativa de vida da população dobrou na maioria dos países desenvolvidos e em desenvolvimento (LIMA-COSTA *et al.*, 2018; PARTRIDGE *et al.*, 2018; UNITED NATIONS, 2019). As projeções indicam que em 2025 o Brasil vai estar entre os dez países do mundo com maior proporção de idosos, aproximadamente 32 milhões (ALVES-CONCEIÇÃO *et al.*, 2017; BRASIL, 2010a; LIMA-COSTA *et al.*, 2018; SOARES *et al.*, 2011). Além disso, mais de 600 mil idosos são incorporados a população brasileira por ano, sendo que a maioria apresenta condições crônicas de saúde relacionadas ao processo de envelhecimento (ANDERSON *et al.*, 2019; BRASIL, 2010b; FEITOSA-FILHO *et al.*, 2019; LIMA-COSTA *et al.*, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2011; SCHIMIDT, SILVA, 2012).

Dentre as condições de saúde que mais acometem os idosos, se destacam a hipertensão arterial sistêmica, a dislipidemia e o diabetes *Mellitus*, doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular (AVEZUM *et al.*, 2015; BALAKUMAR *et al.*, 2016; BONILLA-SIERRA *et al.*, 2020; FEITOSA-FILHO *et al.*, 2019; MAZLOOMY *et al.*, 2014; SILVA *et al.*, 2019; SUN *et al.*, 2014). Ademais, as doenças cardiovasculares são as principais causas de mortalidade entre as condições crônicas de saúde, gerando preocupação tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento (ANDERSON *et al.*, 2019; GAZIANO, 2007; LEE *et al.*, 2020; RASELLA *et al.*, 2014; SILVA *et al.*, 2019; WHO, 2008).

Nesse contexto, o uso de medicamentos prescritos é considerado a intervenção mais frequente para reduzir o agravo destas condições de saúde (ALVES *et al.*, 2018; MOHAMMED *et al.*, 2016). Assim, os idosos que utilizam medicamentos para cura de sintomas agudos e controle de doenças crônicas, podem estar mais suscetíveis à ocorrência da polifarmácia (uso concomitante de cinco ou mais medicamentos) (ALVES-

CONCEIÇÃO *et al.*, 2018; AMANO, 2020; LINJAKUMPU *et al.*, 2002; PEREIRA *et al.*, 2017). Ademais, idosos podem responder diferentemente aos medicamentos devido à tolerância, variações fisiológicas e anatômicas, como também podem ser mais suscetíveis a complicações e ao desenvolvimento de problemas relacionados a necessidade, efetividade, segurança e cumprimento da farmacoterapia (CÓRRALO, 2018; MASNOON *et al.*, 2017; RUZIEH *et al.*, 2020; WEISS *et al.*, 2014).

Na Prática clínica, para o controle destas doenças, a equipe de saúde envolvida no processo de cuidados dos idosos deve considerar que estes pacientes podem ter *déficit* visual e cognitivo, diminuição da compreensão das instruções e comunicação deficiente com os profissionais de saúde (BURNIER *et al.*, 2020; MARESOVA *et al.*, 2019; SARDINHA *et al.*, 2015). Além disso, a Complexidade da Farmacoterapia (CF) (várias características do regime terapêutico prescrito aos pacientes, como números de diferentes medicamentos no esquema posológico, forma farmacêutica prescrita, frequência da dose por dia, requisitos de preparação e instruções para uso do medicamento), destaca-se como fator que podem dificultar no controle destas condições crônicas, pois aumentam a possibilidade de problemas relacionados a farmacoterapia (ABOU-KARAM *et al.*, 2016; BURNIER *et al.*, 2020; GEORGE *et al.*, 2004; MELCHORS *et al.*, 2007; PAQUIN *et al.*, 2013; SCHOONOVER *et al.*, 2014; SAYIN *et al.*, 2020).

Estudos mostram que a CF pode ser influenciada por fatores de riscos relacionados à farmacoterapia, como interação medicamentosa potenciais e duplicidades terapêuticas (ALVES-CONCEIÇÃO *et al.*, 2017; KENNEDY *et al.*, 2016; OLSON *et al.*, 2014; OSTERBERG *et al.*, 2005). Além disso, pode estar associada aos desfechos clínicos como hospitalização, readmissão hospitalar e adesão a farmacoterapia, bem como pode aumentar a morbimortalidade e os custos com saúde com pacientes idosos (ALVES-CONCEIÇÃO *et al.*, 2018; WIMMER, B.C. *et al.*, 2017). No entanto, não existe estudos com alta evidência que quantifique o quanto que a CF realmente influencia esses desfechos em saúde. Além disso, poucos estudos avaliam esses desfechos relacionados a CF, utilizando o MRCI como medida de análise, e apenas uma parte destes realizam a avaliação em serviços de revisão da farmacoterapia. Este serviço clínico pode auxiliar nas intervenções para otimização da CF, bem como no controle de doenças crônicas, promoção de educação em saúde e garantia da qualidade da farmacoterapia (medicamento correto, efetivo, seguro e conveniente) (ABOU-KARAM *et al.*, 2016; COLAVECCHIA *et al.*, 2016; ELLIOTT *et al.*, 2013; GHIMIRE *et al.*, 2016; SLUGGETT *et al.*, 2020).

A literatura aponta que o farmacêutico, inserido à equipe multidisciplinar de saúde e por meio da revisão da farmacoterapia, vem contribuindo para a prevenção e tratamento das variáveis que constituem o risco cardiovascular. Tal fato permite avaliação segura do modo como o paciente utiliza os medicamentos, bem como dos possíveis fatores que tornam a farmacoterapia complexa, produzindo resultados satisfatórios (ADVINHA *et al.*, 2014; AGUIAR *et al.*, 2018; BISHARAT *et al.*, 2012; BOYE *et al.*, 2020; MARQUES *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2010; STANGE *et al.*, 2013).

Nesse contexto, estudos com foco na otimização da CF quando inserida em um processo de trabalho específico para farmacêuticos, como a revisão da farmacoterapia, são importantes, pois podem gerar evidências científicas que comprovem o quanto que a CF pode influenciar nos desfechos clínicos dos pacientes. Ademais, esses estudos podem contribuir na identificação de possíveis fatores de risco associados a CF em idosos com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular. Tais evidências são essenciais para auxiliar os profissionais de saúde no planejamento de intervenções farmacêuticas com foco na CF de idosos com doenças crônicas que contribuem para risco cardiovascular no Brasil.

1.1. Estrutura da Tese

Esta Tese foi estruturada conforme Instrução Normativa nº 02/2018 do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe (PPGCS/UFS) que estabelece as normas para apresentação das teses, dissertações e demais trabalhos acadêmicos. Esta Instrução Normativa pode ser acessada pelo *link*: <https://www.sigaa.ufs.br/sigaa/public/programa/documentos.jsf?lc=pt_BR&id=131&idTipo=2>. Logo, esta Tese será apresentada no formato tradicional, contendo os seguintes campos obrigatórios: Introdução, Revisão de literatura, Objetivo(s), Métodos, Resultados, Discussão e Considerações Finais. Como produtos dessa Tese foram elaborados três artigos:

- **Artigo 01:** “*ARE CLINICAL OUTCOMES ASSOCIATED WITH MEDICATION REGIMEN COMPLEXITY? A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS*”, publicado no periódico científico “*Annals of Pharmacotherapy*”, que possui Qualis A3. Esse artigo atende ao primeiro objetivo específico desta Tese.

- **Artigo 02:** “AVALIAÇÃO DA COMPLEXIDADE DA FARMACOTERAPIA DE IDOSOS COM DOENÇAS CRÔNICAS QUE CONTRIBUEM PARA O RISCO CARDIOVASCULAR ATENDIDOS EM UM HOSPITAL DE ENSINO”, a ser submetido ao periódico “*Age and Ageing*”, que possui *Qualis* A1. Este manuscrito atende ao segundo e terceiro objetivo específico desta Tese.
- **Artigo 03:** “*PHARMACISTS’ INTERVENTIONS ON MEDICATION REGIMEN COMPLEXITY IN ELDERLY WITH CHRONIC DISEASES THAT CONTRIBUTE TO CARDIOVASCULAR RISK: A STUDY PROTOCOL FOR A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL*”, submetido ao periódico científico “*BMC Geriatric*”, que possui *Qualis* A2. Este manuscrito corresponde ao quarto objetivo específico desta Tese.



REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Envelhecimento Populacional

O aumento da proporção de idosos (pessoas maiores de 60 anos) e da longevidade (duração de vida mais longa que o comum, pessoa com idade ≥ 80 anos) é um fenômeno mundial. Segundo a literatura, 11% da população tem mais de 65 anos, com aumento estimado de 22% até 2050, especialmente nos países desenvolvidos (ANGADI *et al.*, 2020; JOKANOVIC *et al.*, 2015; MAHER *et al.*, 2020; WASTEISSON *et al.*, 2016). Conforme estimativas da Organização Mundial de Saúde (2015), a taxa de envelhecimento terá aumentado em torno de 30% em 35 anos. O envelhecimento é global, aumentando de 12,6% a 20,3% na Europa; de 6% a 12% na Ásia; de 2,9% a 3,7% na África; de 12,4% a 19,6% nos Estados Unidos e de 5,5% a 11,6% na América Latina (ANDERSON *et al.*, 2019; FONG *et al.* 2019).

No Continente Europeu, a Itália se destaca por ser o segundo país com maior população de idosos no mundo, cerca de 15 milhões de pessoas acima de 60 anos (ORTMAN *et al.*, 2014). No continente Africano, 10% da população nos próximos 30 anos será de idosos (TELLES; BORGES, 2013). No continente Asiático, estima-se que na China, a população de idosos terá um aumento de 30% e o número de adultos jovens terá uma redução de quase 13 milhões para 2,1 milhões até 2050 (ZHAO *et al.*, 2014). Nos Estados Unidos, cerca de um em cada sete americanos têm idade acima de 65 anos, equivalente a 14,1% da população e estima-se que em 2030 esta proporção aumente para 20% da população do país (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013; VINCENT; VELKOFF, 2015).

Na América Latina, as projeções para o Brasil mostram que em 2060 a população idosa deve abranger 58,4 milhões de pessoas. Ou seja, 43,5 milhões a mais do que no ano de 2013 (BRASIL, 2013; LIMA-COSTA *et al.*, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2011). Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2010), o número de pessoas com 60 anos de idade ou mais se aproximou de 18 milhões (cerca de 12% da população). As projeções indicam que em 2025 haverá 32 milhões de idosos, ficando na sexta posição entre os países do mundo (BRASIL, 2010a). A cada ano, 650 mil novos idosos são incorporados à população. A maior parte com doenças crônicas e com limitações funcionais, sendo que em menos de 40 anos, o país passou de um quadro de enfermidades infectocontagiosas para doenças complexas e onerosas (BRASIL, 2010b; FEITOSA-FILHO *et al.*, 2019; LIMA-COSTA *et al.*, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2011; SCHIMIDT; SILVA, 2012).

A literatura mostra que o envelhecimento é um fenômeno que atinge todos os seres humanos, podendo ser gradativo para uns e mais rápido para outros (BRITO; LITVOC, 2004; FECHINE; NICOLINO, 2012; LANGHAMMER *et al.*, 2018; WHO, 2015). De acordo com relatório mundial sobre envelhecimento, não existe um idoso típico. Assim, a redução da capacidade funcional associada ao envelhecimento não tem relação direta com a idade cronológica do idoso (WHO, 2015). Contudo, muitos idosos são acometidos por doenças crônicas que tendem a se manifestar significativamente com o avançar da idade e muitas vezes estão associadas a comorbidades (BLACKWELL *et al.*, 2014; FONG, 2019; SARDINHA *et al.*, 2015; SCHWARTZ *et al.*, 2019; SLUGGETT *et al.*, 2020).

Nesse contexto, estudos mostram que o crescimento da expectativa de vida influencia na morbimortalidade, que é duas vezes maior entre idosos, e está diretamente relacionada com aumento do número de medicamentos usados (ANDERSON *et al.*, 2019; FONG *et al.*, 2019). Diversos fatores contribuem para elevada prevalência da farmacoterapia em idosos que em média varia de dois a cinco medicamentos, à exemplo da senescência (alterações fisiológicas que ocorrem no organismo humano do decorrer do tempo e não caracterizam doenças, como: perda da flexibilidade da pele, queda, leve perda auditiva, diminuição da visão, etc.) e senilidade (condições que acometem o indivíduo no decorrer da vida devido a mecanismos fisiopatológicos decorrentes de estresse emocional, acidente ou doença como: perda hormonal, depressão, diabetes, etc.) (BENETOS *et al.*, 2015; MOON *et al.*, 2019; SANTOS *et al.*, 2015b; SILVA *et al.*, 2012b). Estas alterações diminuem o funcionamento de vários órgãos, o que pode alterar a sua resposta aos medicamentos e reduzir a segurança no seu uso (GUTIÉRREZ-VALENCIA, 2018; MOON *et al.*, 2019; RISSARDO *et al.*, 2012; SANTOS *et al.*, 2015b; SOARES *et al.*, 2011; WIMMER *et al.*, 2014b).

Em consequência, pode haver o aparecimento de outras condições crônicas, relacionadas ou não com a idade que pode afetar a funcionalidade dos idosos e os tornam mais vulneráveis ao uso de medicamentos (AGUIAR *et al.*, 2008; BENETOS *et al.*, 2015; GUTIÉRREZ-VALENCIA, 2018). Estudos mostram que 50% dos idosos têm pelo menos duas condições crônicas. Estas podem comprometer ou impedir o desempenho de suas atividades diárias e sua qualidade de vida, pois geram déficits cognitivos e perda da capacidade funcional (BLACKWELL *et al.*, 2014; FONG, 2019; SARDINHA *et al.*, 2015; SCHWARTZ *et al.*, 2019; SLUGGETT *et al.*, 2020). Dentre as principais condições crônicas que acometem os idosos, as mais recorrentes são a hipertensão arterial

sistêmica, diabetes *Mellitus* e dislipidemia. Quando essas doenças não são controladas aumentam o risco de problemas cardiovasculares (CAROLINO *et al.*, 2008; BONILLA-SIERRA *et al.*, 2020; RADOVANOVIC *et al.*, 2019; ZHAO *et al.*, 2018).

2.2. Doenças crônicas que contribuem para o Risco Cardiovascular

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (2012), das 50 milhões de mortes nas últimas décadas, 30% estavam relacionadas às doenças cardiovasculares, o que equivale a 17 milhões de pessoas em todo mundo. Nos Estados Unidos, as doenças cardiovasculares são responsáveis por uma a cada três mortes, sendo uma das principais causas de morbimortalidade (ANDERSON *et al.*, 2019; BENJAMIN *et al.*, 2017; BROWN, 2006; MENSAH; BANERJEE *et al.*, 2016). No Brasil, as doenças cardiovasculares são responsáveis por 30% de mortes dentre todas as outras doenças crônicas relacionadas (PRÉCOMA *et al.*, 2019; SIMÃO *et al.*, 2013).

Para estimar a gravidade das doenças cardiovasculares, foram criados alguns escores de risco, de acordo com a Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular (2013):

- Escore de Risco de *Framingham*: estima a probabilidade de ocorrer infarto do miocárdio ou morte por doença coronária em dez anos em indivíduos sem diagnóstico prévio de aterosclerose clínica, identificando indivíduos de alto e baixo riscos (NCEP, 2001).
- Escore de Risco de *Reynolds*: inclui a proteína C-reativa, antecedente familiar de doença coronária prematura e estima a probabilidade de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, morte e revascularização em dez anos (RIDKER *et al.*, 2007; RIDKER *et al.*, 2008).
- Escore de Risco Global: estima o risco de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, insuficiência vascular periférica e insuficiência cardíaca em dez anos (D'AGOSTINO *et al.*, 2008).
- Risco pelo Tempo de Vida: recomendada para indivíduos a partir de 45 anos, avalia a probabilidade de um indivíduo apresentar um evento isquêmico. A estimativa do risco de doença cardiovascular pelo tempo de vida permite estratificar de forma mais abrangente a carga de doença cardiovascular na população geral, no momento e no futuro. Isto ocorre porque leva em conta o risco de doença cardiovascular enquanto o indivíduo envelhece.

A Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular (2013) recomenda a utilização do escore de risco de *Reynolds* para avaliação do risco em dez anos e do risco pelo tempo de vida para estimar o risco ao longo da vida em pacientes acima de 45 anos (SIMÃO *et al.*, 2013).

Para calcular o escore de risco de *Reynolds*, Ridker e colaboradores (2007) desenvolveram uma calculadora fácil de usar para calcular o risco em mulheres. Adicionalmente, em 2008, os autores desenvolveram uma calculadora para calcular o risco em homens, que juntamente com o escore de risco de *Reynolds* para mulheres, pode ser acessada livremente em <http://www.reynoldsriskscore.org>. Além da computação de risco de 10 anos, este site também inclui dados centrados no paciente sobre o risco de vida e fornece estimativas de reduções de risco que podem ser antecipadas com a implementação de mudança de estilo de vida, cessação do tabagismo, controle da pressão arterial e redução lipídica (RIDKER *et al.*, 2007; RIDKER *et al.*, 2008).

O cálculo do risco pelo tempo de vida considera que o indivíduo pertença exclusivamente a uma das seguintes categorias: a) aqueles sem fatores de risco, ou com todos os fatores de risco ótimos aos 45 anos; b) os que possuam um ou mais fatores de risco não ótimos; c) aqueles com um ou mais fatores de risco elevados; d) os com um dos principais fatores de risco; e) aqueles com dois ou mais dos principais fatores de risco (BERRY *et al.*, 2012; FOX *et al.*, 2008; LLOYD-JONES *et al.*, 2006). A classificação dos fatores de risco, de acordo com o controle e/ou importância deles em ótimos, não-ótimos, elevados e principais estão disponíveis no ANEXO 01.

Contudo, a diretriz deixa claro que todos os demais escores podem ser utilizados como ferramentas de estratificação de risco (SIMÃO *et al.*, 2013). Nesse contexto, baseado na atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose (2017) e na Diretriz Brasileira de Prevenção de doença Cardiovascular em paciente com diabetes (2017), com o apoio da Sociedade Brasileira de Cardiologia, da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia e da Sociedade Brasileira de Diabetes foi desenvolvido a “Calculadora para Estratificação de risco Cardiovascular”, atualizada em 2020 com acesso gratuito em: <http://departamentos.cardiol.br/sbc-da/2015/CALCULADORAER2020/index.html>

A estratificação de risco, mostra que o risco vai depender do controle e da importância das condições crônicas, assim pacientes com hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e Diabetes *Mellitus* descontroladas possuem alto risco cardiovascular

(PRÉCOMA *et al.*, 2019; SIMÃO *et al.*, 2013). É importante destacar que estas são as principais condições crônicas de saúde que acometem os idosos (BONILLA-SIERRA *et al.*, 2020; CAROLINO *et al.*, 2008; RADOVANOVIC *et al.*, 2019; ZHAO *et al.*, 2018).

Em 2014, as internações hospitalares por doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular geraram um custo de 14,3% no Sistema Único de Saúde (SUS), sendo a Diabetes *Mellitus* responsável por 13,1% dessas internações (ROSA *et al.*, 2018). Em 2018, os custos atribuíveis a hipertensão e a diabetes para hospitalizações, procedimentos ambulatoriais e medicamentos no SUS somaram R\$ 3.08 bilhões. O que representa aproximadamente 16% das internações hospitalares no período (NILSON *et al.*, 2020). Os gastos do SUS com medicamentos quase dobraram no período entre 2008 e 2018, passando de R\$ 9 bilhões para R\$17,29 bilhões. Em que a maior parte dos recursos foi gasta com medicamentos para o tratamento da hipertensão arterial (cerca de 60% dos gastos), seguidos dos medicamentos para diabetes e dislipidemia (menos de 20% cada) (SILVA, 2019; SILVIA; CAETANO 2018).

Nesse contexto, a Organização Mundial da Saúde (2020) estima que 75% da mortalidade cardiovascular pode ser diminuída com adequadas mudanças no estilo de vida (PRÉCOMA *et al.*, 2019; SIMÃO *et al.*, 2013). Assim, intervenções farmacoterapêuticas e de estilo de vida são necessárias para controlar doenças relacionadas com a idade, principalmente as doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular (BANERJEE *et al.*, 2016; MAZLOOMY *et al.*, 2014; PRÉCOMA *et al.*, 2019; SCHWARTZ *et al.*, 2019; SIMÃO *et al.*, 2013). Desse modo, a prescrição de medicamentos é a mais frequente intervenção terapêutica para reduzir o agravamento de condições crônicas de saúde, principalmente em idosos. Porém, seu uso não é isento de problemas relacionados a farmacoterapia. Além disso, deve-se levar em consideração que a maioria desses pacientes possuem barreiras relacionadas com a idade com: déficit cognitivo, perda de visão, falta de compreensão, incapacidade para lidar com os múltiplos medicamentos e atitudes, ou crenças acerca da farmacoterapia (SARDINHA *et al.*, 2015; SANTOS-PÉREZ *et al.*, 2018). Assim, o acompanhamento médico e farmacêutico é imprescindível quando se tem a utilização de múltiplos medicamentos (AGUIAR *et al.*, 2008; BENETOS *et al.*, 2015; GÓMEZ *et al.*, 2015; JUSTE *et al.*, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2016).

2.3. Uso de medicamentos em idosos

As pesquisas crescentes da indústria farmacêutica, o aumento da oferta e a melhoria do acesso também contribuem para o aumento no uso de medicamentos por idosos (MOON *et al.*, 2019; SILVEIRA *et al.*, 2014; PAYNE *et al.*, 2014; TAVARES *et al.*, 2013). Este uso eleva os riscos de problemas relacionados à farmacoterapia. Tal fato é de relevância clínica, em especial nos idosos, pois as alterações patológicas e fisiológicas, como aquelas decorrentes do processo de envelhecimento, interferem nos mecanismos pelos quais os medicamentos atuam. Esta situação eleva consideravelmente o risco de intoxicação medicamentosa (VRDOLJAK; BOROVARAC, 2015).

É importante destacar que os idosos que apresentam vários problemas de saúde são os que, em geral, fazem uso de polifarmácia (LINJAKUMPU *et al.*, 2002; FRITSCH *et al.*, 2017; MASNOON *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2012b). A literatura evidencia que a polifarmácia está relacionada com prescrições de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos, duplicidade terapêutica, interações fármaco-fármaco e falta de adesão à farmacoterapia, sendo considerada um problema de saúde pública (AOKI *et al.*, 2018; CHARLESWORTH *et al.*, 2015; GALAZZI *et al.*, 2016; GOULDING, 2004; HAJJAR, 2007; HAGHI *et al.*, 2017; ZHAN, *et al.*, 2001).

Na prática, os riscos da polifarmácia podem estar relacionados ao fato de que alguns profissionais de saúde não se aprofundam sobre a farmacoterapia, prescrita ou não, utilizada pelo paciente, principalmente nos casos em que o paciente é atendido por mais de um especialista. Portanto, a CF é subestimada (CHEN *et al.*, 2019; MARUSIC *et al.*, 2013; MCDONALD *et al.*, 2002). Dentre os fatores associados à polifarmácia se destacam: sexo, idade, autoavaliação de saúde, doenças crônicas, número de consultas médicas, e número de profissionais que atendem o mesmo paciente (LINJAKUMPU *et al.*, 2002; FRITSCH *et al.*, 2017; MASNOON *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2012b). Estes e outros fatores (duplicidade terapêutica, forma farmacêutica, frequência de dose, instruções de uso, dificuldade em compreender a prescrição etc.) podem contribuir para aumentar o uso de medicamentos em pacientes idosos (ALVES-CONCEIÇÃO *et al.*, 2017; SAYIN *et al.*, 2020).

Na literatura existem algumas ferramentas que podem tornar o uso de medicamentos em idosos mais racional (*Beers criteria*, *STOPP*, *START*, *PRISCUS list*, *ACOVE*, *BEDNURS*, *MAI*) (AGS BEERS CRITERIA®, 2019; HANLON *et al.*, 1992; HOLT *et al.*, 2010; O'MAHONY *et al.*, 2015; RUTHS *et al.*, 2003; WENGER *et al.*,

2007). Entre elas, as mais utilizadas na prática clínica para avaliar medicamentos potencialmente inapropriados para idosos são os Critérios de *Beers* e os Critérios STOPP/START (AGS BEERS CRITERIA®, 2019; CHARLES *et al.*, 2022; O'MAHONY *et al.*, 2015; O'MAHONY, 2020; ROUX *et al.*, 2020; STORMS *et al.*, 2017).

Os Critérios de *Beers* possui uma lista explícita de medicamentos potencialmente inapropriado que normalmente devem ser evitados por idosos na maioria das circunstâncias ou em situações específicas, como em determinadas doenças ou condições de saúde. Estes critérios são atualizados a cada três anos pela *American Geriatrics Society* (AGS BEERS CRITERIA®, 2019).

Os critérios STOPP/START (STOPP: ferramenta de triagem de prescrições de idosos e START: ferramenta de triagem para alertar para o tratamento correto) são critérios explícitos que facilitam a revisão de medicamentos em idosos com multimorbidade na maioria dos ambientes clínicos. Tal como acontece com os critérios *Beers*, os critérios STOPP/START precisam de atualização e revisão para refletir a evidência atual a cada cinco anos para permanecer clinicamente relevante (O'MAHONY *et al.*, 2015; O'MAHONY, 2020).

Estas ferramentas podem auxiliar na tomada de decisão clínica sobre os medicamentos a serem utilizados pelo paciente idoso e, conseqüentemente, podem ser aliados na otimização da CF.

2.4. Complexidade da Farmacoterapia

Existem diferentes definições para Complexidade da Farmacoterapia (CF). De um modo geral, os conceitos concordam que ela independe de fatores clínicos, farmacoterapêutico e demográficos, tendo como fatores-chave o número de medicamentos em uso, a forma farmacêutica prescrita (por exemplo, comprimido, adesivo), a frequência da dose para cada medicamento por dia (horários em que os medicamentos são administrados), os requisitos de preparação do medicamento (por exemplo, necessidade de partir, triturar ou dissolver o medicamento) e as instruções para utilização do medicamento (por exemplo, tomar após a refeição), compreendendo múltiplas características do regime farmacológico prescrito (ALVES-CONCEIÇÃO *et al.*, 2018; GEORGE *et al.*, 2004; MELCHORS *et al.*, 2007; PAQUIN *et al.*, 2013; SAYIN *et al.*, 2020). Em uma revisão sistemática, Alves-Conceição e colaboradores

(2018), estratificaram e tabelaram os termos e conceitos mais utilizados para CF na literatura, onde a maioria dos estudos conceitualizou a complexidade da farmacoterapia como fator de risco associado a múltiplas características da farmacoterapia prescrita (ALVES-CONCEIÇÃO *et al.*, 2018). A tabela com os termos e conceitos estão disponíveis no ANEXO 02.

Alguns estudos mostram que, a depender das características do paciente, os pontos críticos da CF podem variar, por exemplo, o uso de 12 ou mais doses de medicamentos por dia em idosos (ADINKRAH *et al.*, 2020; ALVES-CONCEIÇÃO *et al.*, 2017; JOHNSON *et al.*, 2005; PANTUZZA *et al.*, 2020; PAQUIN *et al.*, 2013; STONE *et al.*, 2001). Assim, é importante ressaltar que a população idosa é o grupo etário com maior consumo de medicamentos e, consequentemente, elevada CF. Esta, por sua vez, pode interferir na adesão à farmacoterapia, que afeta de 40% a 75% dos idosos (ADVINHA *et al.*, 2014; BURNIER *et al.*, 2020; MANSUR *et al.*, 2012; MUKETE *et al.*, 2016; ROLLASON; VOGT, 2003).

Na literatura, existem alguns instrumentos validados para mensurar a CF como: *Epilepsy Medication Treatment Complexity Index*, *Antiretroviral Medication Complexity Index*, *Antiretroviral Regimen Complexity* (DILORIO *et al.*, 2003; DILORIO *et al.*, 2006; MARTIN *et al.*, 2007). No entanto, eles foram desenvolvidos para condições clínicas específicas. Assim, Paquin e colaboradores (2013) realizaram uma revisão sistemática para analisar escalas validadas para mensurar a CF. Os autores compararam as cinco escalas validadas mais utilizadas para mensurar a CF. Eles concluíram que a validade de construto, que determina o grau em que uma ferramenta mede o que é suposto para medir, foi testada mais amplamente por George e colaboradores (2004) no desenvolvimento do *Medication Regimen Complexity Index* (MRCI). O MRCI é um instrumento genérico que além da validade de construto, possui evidências de conteúdo, critério, bem como análise de confiabilidade (PAQUIN *et al.*, 2013).

O MRCI é o instrumento mais utilizado para mensurar a CF global de um paciente individual e é dividido em três seções: A, B e C (PAQUIN *et al.*, 2013). A seção A corresponde às informações sobre formas de dosagens presente na farmacoterapia; a seção B compreende as informações sobre frequências de doses para cada medicamento presente no tratamento; e a seção C está relacionada às informações adicionais caso presentes na farmacoterapia, como horários específicos, uso com alimentos, partir ou triturar o comprimido, entre outras. Cada seção é pontuada a partir da análise da farmacoterapia do paciente por meio da prescrição, prontuário médico e/ou farmacêutico

do paciente. O índice de complexidade é obtido pela soma dos pontos obtidos em cada uma das três seções. Levando em consideração que quanto mais próximo de zero, menor a CF do paciente avaliado (GEORGE *et al.*, 2004).

No Brasil, Melchior e colaboradores (2007) traduziram o MRCI e validaram para o português brasileiro, intitulando-o como Índice de Complexidade da Farmacoterapia (ANEXO 03). A partir do instrumento original, incluiu etapas de elaboração e comparação de seus resultados com a análise do comitê de especialistas. Neste instrumento, foram analisadas características de reprodutibilidade, validade e confiabilidade do instrumento em português. O processo de adaptação transcultural resultou na versão em português do MRCI. O instrumento traduzido inclui instruções para sua utilização e mantém a apresentação do original. Ademais, o instrumento possui qualidade psicométrica para comparar tanto grupos quanto pacientes individualmente. Sua utilidade na prática e na pesquisa clínica, pode se dar na análise tanto de determinantes da adesão ao tratamento, como dos efeitos de intervenções em saúde sobre a CF (MELCHIOR *et al.*, 2007).

Apesar do tempo decorrido desde o desenvolvimento do MRCI, nenhum escore foi proposto pelos desenvolvedores do instrumento original, de modo que possa mensurar quão complexa é a farmacoterapia de um paciente. A padronização de um escore pode melhorar a compreensão dos resultados obtidos, aumentando a aplicabilidade do instrumento na prática clínica e na pesquisa epidemiológica. Pantuzza e colaboradores (2018) avaliaram as propriedades psicométricas e padronizaram as características brasileiras adaptadas para uma versão do MRCI que determinou um escore (Baixa complexidade: $MRCI < 9,0$; Média complexidade: $9,0 \leq MRCI \leq 16,5$ e Alta complexidade: $MRCI > 16,5$) para pacientes idosos atendidos na atenção primária. Neste estudo, o MRCI mostrou qualidades psicométricas satisfatórias, identificando sua associação com os desfechos em saúde dos idosos (PANTUZZA *et al.*, 2018).

Nos últimos anos, as pesquisas sobre CF têm aumentado (ADINKRAH *et al.*, 2020; ALVES-CONCEIÇÃO *et al.*, 2017; BARNASON *et al.*, 2010; BRYSCH *et al.*, 2018; CARDONE *et al.*, 2011; CHEN *et al.*, 2019; COLAVECCHIA *et al.*, 2017; KUO *et al.*, 2017; LIBBY *et al.*, 2013; LINNEBUR *et al.*, 2014; MCDONALD *et al.*, 2016; WIMMER B.C. *et al.*, 2016b; YEH *et al.*, 2017). Assim, o MRCI tem sido utilizado em alguns países, em cenários de prática distintos com o objetivo de caracterizar a CF (ACURCIO *et al.*, 2009; ADVINHA *et al.*, 2014; BRYANT *et al.*, 2016; CADOGAN *et al.*, 2016; LINNEBUR *et al.*, 2014; WIMMER B.C. *et al.*, 2015).

Como mostra o estudo realizado por Linnebur e colaboradores (2014), o MRCI mensurou a CF de idosos com depressão em dois ambulatorios de diferentes regiões dos Estados Unidos. Os autores obtiveram valores de MRCI semelhantes, com média de 17,62 pontos em uma região e 19,36 pontos na outra. O estudo concluiu que o instrumento mensura diferenças existentes na CF em pacientes semelhantes, mas em regiões distintas (LINNEBUR *et al.*, 2014). De modo semelhante, Wimmer e colaboradores (2015), também usaram o MRCI para identificar fatores associados à elevada complexidade a partir da comparação com o número de medicamentos. A amostra completa obteve média de MRCI de nove pontos. Os autores concluíram que os participantes do estudo com níveis mais elevados de complexidade eram mais velhos (OR=1,04), possuíam alta dependência (OR=2,17), eram mais propensos à dor (OR=2,85) e a ter a destreza prejudicada (OR=2,39). Além disso, existia forte correlação entre a complexidade e número de medicamentos utilizados pelos pacientes ($p<0,001$) (WIMMER *et al.*, 2015).

Evidências mostram que a CF pode estar associada a alguns desfechos em saúde, sendo os desfechos clínicos, como hospitalização, readmissão hospitalar e adesão a farmacoterapia os mais associados (ALVES-CONCEIÇÃO *et al.*, 2018; AVELE *et al.*, 2019; BRYSCH *et al.*, 2018; CHEN *et al.*, 2019; PANTUZZA *et al.*, 2017; WIMMER *et al.*, 2016a; WIMMER *et al.*, 2017). No estudo realizado por Alves-Conceição e colaboradores, os autores identificaram que a CF estava associada aos desfechos em saúde dos pacientes. No entanto, os autores não conseguiram quantificar essa associação. Na revisão de literatura realizada por Brysch e colaboradores (2018), com pacientes idosos atendidos em ambulatorio, os resultados mostraram que as pontuações mais altas do MRCI podem estar associadas a maiores taxas de mortalidade, não adesão à farmacoterapia e hospitalizações não planejadas. O estudo concluiu que o MRCI é útil para determinar a CF de pacientes idosos atendidos em ambulatorio (BRYSCH *et al.*, 2018).

O estudo realizado por Ayele e colaboradores (2019) sobre o impacto da CF na adesão ao tratamento e controle glicêmico de pacientes com Diabetes tipo II, mostrou que a prevalência de alto MRCI dificulta o controle glicêmico. Ademais, observaram que pacientes com CF baixa e/ou moderada tiveram melhoras na adesão aos tratamentos. O estudo concluiu que a simplificação da CF para pacientes com Diabetes deve ser buscada por médicos e farmacêuticos para melhorar a adesão à farmacoterapia e o controle glicêmico (AVELE *et al.*, 2019). Vale ressaltar que não existem estudos com alta evidência que quantifiquem o quanto que a CF realmente influencia esses desfechos. Além disso,

poucos estudos avaliam desfechos em saúde relacionados à CF utilizando o MRCI como medida de análise. Por fim, apenas uma parte destes realizam a avaliação em serviços de revisão da farmacoterapia (ABOU-KARAM *et al.*, 2016; COLAVECCHIA *et al.*, 2016; ELLIOTT *et al.*, 2013; GHIMIRE *et al.*, 2016; SLUGGETT *et al.*, 2020).

No Brasil, estudos que avaliem a CF são ainda mais escassos, principalmente no que se referem a avaliação de desfechos. Tais fatos podem estar associados à escassez de estudos que avaliam o impacto dos serviços clínicos providos por farmacêutico, como o serviço de revisão da farmacoterapia (BISHARAT *et al.*, 2012; BRITO, 2015; GALATO *et al.*, 2010; MARQUES, 2015; REIS, 2015; RIGONI *et al.*, 2015; SANTOS-JÚNIOR, 2015). Tal fato dificulta estratégias de intervenções para melhorar os desfechos em saúde associados ao aumento da CF, bem como compromete a qualidade do atendimento prestado ao paciente, dificultando estratégias de intervenção para melhorar os resultados associados a essa complexidade.

2.5. Revisão da farmacoterapia

Serviços clínicos providos por farmacêuticos compreendem um conjunto de atividades organizadas em um processo de trabalho, que visa a contribuir para prevenção de doenças, promoção, a proteção e recuperação da saúde, e para a melhoria da qualidade de vida das pessoas (CFF, 2016). Estes serviços foram desenvolvidos para atender as necessidades dos pacientes, da família e da comunidade, com ações voltadas para o cuidado individual e coletivo, como foco nos resultados terapêuticos (PAHO, 2011; WHO, 2011, CFF, 2016). Deste modo, os serviços farmacêuticos são serviços em que o profissional dispõe de seus conhecimentos, habilidades e atitudes para tomada de decisão clínica, melhora da farmacoterapia e gestão de doenças do paciente por meio da interação com o paciente e/ou com outro profissional de saúde e, consequentemente, podem promover mudanças nos desfechos em saúde (BENRIMOJ *et al.*, 2010; CIPOLLE *et al.*, 2012).

Neste contexto, existem diversos serviços clínicos providos por farmacêuticos que segundo o Conselho Federal de Farmácia (2016) podem ser: educação em saúde, rastreamento em saúde, manejo de problema de saúde autolimitado, dispensação de medicamentos, conciliação de medicamentos, monitorização terapêutica de medicamentos, revisão da farmacoterapia, acompanhamento farmacoterapêutico e gestão da condição de saúde. Os serviços clínicos providos por farmacêuticos têm trazido

diversos resultados positivos aos pacientes, uma vez que visa melhorar a qualidade do uso dos medicamentos e os resultados terapêuticos dos pacientes (ADAMS *et al.*, 2015; BENRIMOJ *et al.* 2010; MEID *et al.*, 2015; PHILBRICK *et al.*, 2015)

Conforme o Conselho Federal de Farmácia (2016), a revisão da farmacoterapia é o serviço pelo qual o farmacêutico faz a análise estruturada e crítica sobre os medicamentos utilizados pelo paciente, com os objetivos de minimizar a ocorrência de problemas relacionados à farmacoterapia, melhorar a adesão ao tratamento e os resultados terapêuticos, bem como reduzir o desperdício de recursos. Este conceito é corroborado pela *Pharmaceutical Care Network Europe* (2016), que classifica a revisão da farmacoterapia em três tipos: tipo 1 (revisão da farmacoterapia simples), baseada no histórico de medicamentos disponíveis na farmácia; tipo 2 (dividido em dois, tipo 2A e tipo 2B). O tipo 2A tem como fontes de informação o histórico de medicamentos e informações do paciente e o tipo 2B (revisão da farmacoterapia intermediária) é baseada no histórico de medicamentos e informações do médico; e tipo 3 (revisão da farmacoterapia avançada), que tem como fontes de informação o histórico de medicamentos, informações do paciente e informações clínicas.

No que se refere ao processo de trabalho, a literatura aponta diferentes propostas para este serviço (PHARMACEUTICAL SOCIETY OF AUSTRALIA, 2011a, 2011b, CFF, 2016). A literatura mostra que fatores como: complexidade do paciente, acesso à informação, ambiente de trabalho apropriado e inserção do farmacêutico na equipe de saúde podem diferenciar o processo de trabalho desse serviço. Entre eles, podemos destacar:

- Revisão da farmacoterapia centrada na prescrição de medicamentos, podendo ou não haver contato direto com o paciente.

- Revisão da farmacoterapia focada na adesão ao tratamento, onde o contato direto com o paciente é essencial para verificar toda rotina do paciente quanto ao uso da farmacoterapia prescrita.

- Revisão da farmacoterapia no contexto clínico, na qual a análise realizada pelo farmacêutico é mais criteriosa. Neste, o profissional realiza a análise da farmacoterapia prescrita com base na necessidade, efetividade, segurança e cumprimento da mesma, de acordo com a condição de saúde que o paciente apresenta (BLENKINSOPP *et al.*, 2012; CFF, 2016).

A literatura aponta impacto positivo da revisão da farmacoterapia em diferentes cenários de prática como farmácias comunitárias, Instituições de Longa Permanência para

Idosos, ambulatoriais, atendimento domiciliar e hospitais (BASHETI *et al.*, 2016; GALLAGHER *et al.*, 2016; HATAH *et al.*, 2014; MESSERLI *et al.*, 2016; OCAMPO *et al.*, 2015; ROSE *et al.*, 2016; TANG *et al.*, 2016; WEISS *et al.*, 2016). Entre os benefícios do serviço de revisão da farmacoterapia se destacam: identificação e resolução de problemas farmacoterapêuticos, melhora da adesão à farmacoterapia, controle de parâmetros clínicos, aumento da qualidade de vida, redução de internações hospitalares e custos com serviços de saúde (ADAMS *et al.*, 2015; AGUIAR *et al.*, 2014; CORRER *et al.*, 2013; GEURTS *et al.*, 2016; MALET-LARREA *et al.*, 2016; OCAMPO *et al.*, 2015; SILVA *et al.* 2019). Assim, este serviço pode auxiliar os pacientes quanto ao cumprimento do regime terapêutico, monitorização dos problemas relacionados à farmacoterapia, redução da polifarmácia, e, conseqüentemente, otimização da CF e de seus desfechos.

Alguns estudos apontam o efeito positivo da revisão da farmacoterapia na otimização do uso dos medicamentos (HATAH *et al.*, 2014; JOKANOVIC *et al.*, 2016; OCAMPO *et al.*, 2015; RENAUDIN *et al.*, 2016; SILVA *et al.* 2019; THAPA *et al.*, 2021; THIRUCHELVAM *et al.*, 2017; WEISS *et al.*, 2016). Na revisão sistemática com meta-análise realizada por Renaudin e colaboradores (2016), os autores concluíram que a revisão da farmacoterapia realizada pelo farmacêutico teve impacto significativo nas visitas aos centros de emergências por todas as causas (RR = 0,70, IC 95% 0,59; 0,85 P = 0,0002, I² = 39%) e nas reinternações relacionadas com medicamentos (RR = 0,25, IC95% 0,14; 0,45, P < 0,0001, I² = 44%) (RENAUDIN *et al.*, 2016).

Na revisão sistemática com meta-análise realizada por Thapa e colaboradores (2021), a análise agrupada constatou que a revisão da farmacoterapia reduziu a intensidade da dor entre os pacientes com dor crônica (DMP= -0,22; IC 95%= -0,35 a -0,09; certeza moderada). Os autores concluíram que a revisão da farmacoterapia provida pelo farmacêutico contribui substancialmente para o manejo da dor crônica, garantindo a qualidade da farmacoterapia utilizada pelo paciente (THAPA *et al.*, 2021).

No estudo de Jokanovic e colaboradores (2016), em *overview* de 35 revisões sistemáticas, evidenciam resultados positivos da revisão da farmacoterapia no controle do diabetes (78% dos estudos), pressão arterial (74%) e colesterol (63%) bem como na adesão à farmacoterapia (56%). Portanto, a revisão da farmacoterapia pode auxiliar os pacientes quanto ao cumprimento do regime terapêutico, monitorização dos problemas relacionados a farmacoterapia, redução da polifarmácia e, conseqüentemente, na otimização da CF e melhora nos desfechos clínicos dos pacientes (JOKANOVIC *et al.*, 2016).

Nesse contexto, é importante destacar que a avaliação da CF, quando realizada por profissionais especializados em um serviço de revisão da farmacoterapia, pode mostrar resultados clínicos positivos, além de promover melhora na qualidade de vida do paciente (ADVINHA *et al.*, 2014; DELGADO-SILVEIRA *et al.*, 2015; ELLIOTT *et al.*, 2013; SLUGGETT *et al.*, 2020). Apesar disso, no Brasil, são poucos os estudos que avaliam o impacto do serviço de revisão da farmacoterapia, o que compromete a qualidade do atendimento prestado ao paciente (BRITO, 2015; GALATO *et al.*, 2010; MARQUES, 2015; REIS, 2015; RIGONI *et al.*, 2015; SANTOS-JÚNIOR, 2015).

2.6. Construção da hipótese

Na literatura, poucos estudos avaliam desfechos clínicos influenciados pela CF (ABOU-KARAM *et al.*, 2016; BISHARAT *et al.*, 2012; COLAVECCHIA *et al.*, 2016; GHIMIRE *et al.*, 2016). A maioria dos estudos caracteriza a CF em diferentes cenários de prática e/ou simplesmente descrevem a CF em grupos de pacientes com doenças específicas (ADVINHA *et al.*, 2014; BRYANT *et al.*, 2016; CADOGAN *et al.*, 2016; COBRETTI *et al.*, 2017; HIRSCH *et al.*, 2014; LINNEBUR *et al.*, 2014; MANSOOR *et al.*, 2015; STANGE *et al.*, 2013).

Apesar destes estudos, as pesquisas com intervenções farmacêuticas sobre a CF são raras e não mostram o impacto da otimização da CF sobre os desfechos em saúde dos pacientes. Entre as poucas pesquisas de intervenção, Stange e colaboradores (2013) realizaram um estudo para reduzir a CF em pacientes com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular (Diabetes *Mellitus* e hipertensão arterial sistêmica). Os autores identificaram na alta hospitalar que o grupo intervenção obteve menor escore de CF que o grupo controle, respectivamente, 5,47 pontos e 7,55 pontos ($p < 0,001$) (STANGE *et al.*, 2013).

A literatura sugere que um aumento na CF pode estar associado a uma piora dos resultados clínicos dos pacientes (ALVES-CONCEIÇÃO *et al.*, 2018; DÍEZ-MANGLANO; MUÑOZ *et al.*, 2020; WIMMER *et al.*, 2017). O estudo de coorte multicêntrico realizado por Díez-Manglano e Muñoz (2020) avaliou idosos com várias doenças durante quatro anos e concluíram que os esquemas farmacoterapêuticos mais simplificados estão associados a uma menor mortalidade, com uma diferença de 12,1% em relação aos demais pacientes. Logo, estudos que geram evidências científicas comprovando quais desfechos clínicos podem estar associados ao aumento da CF têm

relevância clínica. Estes estudos podem orientar intervenções para otimizar a complexidade e melhorar os desfechos clínicos dos pacientes (DÍEZ-MANGLANO; MUÑOZ *et al.*, 2020).

Nesse contexto, os estudos que abordam essa temática não conseguiram evidenciar associação do aumento do MRCI com a piora dos desfechos clínicos dos pacientes (ALVES-CONCEIÇÃO *et al.*, 2018; WIMMER *et al.*, 2017). Wimmer e colaboradores (2017) revisaram sistematicamente os desfechos clínicos associados à CF. No entanto, não puderam provar essa associação por meta-análise. Além disso, incluíram os instrumentos disponíveis na literatura para mensurar a CF em população específica, o que foi considerado como um dos fatores que impediu a meta-análise (WIMMER *et al.*, 2017). De modo semelhante, Alves-Conceição e colaboradores (2018) realizaram uma revisão sistemática na qual concluíram que os desfechos clínicos eram os mais associados à CF, do que os econômicos e humanísticos. No entanto, estes resultados não foram comprovados estatisticamente (ALVES-CONCEIÇÃO *et al.*, 2018).

No Brasil, estudos sobre a CF com alto nível de evidência científica são ainda incipientes, sobretudo de ensaios clínicos. Assim há uma relevante lacuna para a efetividade dos tratamentos e segurança dos pacientes. Além disso, parte dos estudos sobre CF em idosos se limitam a caracterização dos participantes (ALVES-CONCEIÇÃO *et al.*, 2017; BARRETO *et al.*, 2014; FERREIRA *et al.*, 2015; NASCIMENTO *et al.*, 2018; PANTUZZA *et al.*, 2020).

A piora ou melhora dos desfechos clínicos pode estar relacionada à assistência prestada aos pacientes. Assim, é importante identificar quais fatores podem influenciar negativamente esses desfechos para tentar desenvolver estratégias com a finalidade de melhorar a segurança do paciente (DONABENDIAN, 1981; DONABENDIAN, 2005). Logo, é necessário avaliar as características da CF, gerando evidências científicas que identifiquem quais desfechos clínicos e fatores de risco podem estar associados ao aumento dessa complexidade em idosos com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular (SCHWARTZ *et al.*, 2019).

As evidências podem ser essenciais para auxiliar os profissionais de saúde no planejamento de intervenções sobre a CF de idosos no Brasil. Assim, estudos com intervenções Farmacêuticas, com foco na otimização da CF inserida em um processo de trabalho específico para farmacêuticos como, a revisão da farmacoterapia poderá auxiliar na identificação dos desfechos em saúde associados à complexidade, auxiliar na redução de morbimortalidade relacionadas às doenças crônicas que continuem para o risco

cardiovascular, melhora na adesão a farmacoterapia dos pacientes e satisfação com os serviços prestados pelo farmacêutico. Além disso, essas intervenções podem auxiliar o paciente no entendimento sobre doenças e medicamentos, otimizando sua farmacoterapia e sua qualidade de vida. Este trabalho também pode contribuir na busca do conhecimento dos fatores de risco associados à CF, bem como identificar na literatura quais desfechos clínicos estão associados à essa complexidade, com a finalidade de conduzir estudos com intervenções farmacêuticas que proporcionem resultados positivos no tratamento do paciente.

Deste modo, esta tese defende que a CF não deve ser analisada de forma isolada e não deve se voltar restritamente sobre o aumento e redução da complexidade, mas sim sobre as necessidades dos pacientes. Nesta perspectiva, é essencial a compreensão, por parte dos profissionais de saúde, que: a CF pode variar de paciente para paciente; as necessidades do paciente, bem como as intervenções farmacêuticas refletem diretamente na complexidade; e, conseqüentemente, dependendo das necessidades do paciente o reflexo será o aumento ou a redução da CF. Assim, a redução da CF só será o foco principal da intervenção farmacêutica em situações nas quais ela pode ser otimizada para melhorar a qualidade de vida do paciente, por exemplo: quando essa redução servir para melhorar adesão ao tratamento, evitar o uso de um medicamento desnecessário ou proporcionar a utilização de uma forma farmacêutica mais conveniente.

2.7. Histórico da Tese

O Laboratório de Ensino e Pesquisa em Farmácia Social (LEPFS), da Universidade Federal de Sergipe (UFS) foi criado em 2007 com o objetivo de desenvolver atividades relacionadas ao ensino, pesquisa e extensão, além de formar profissionais para a execução de estudos na área da Farmácia Social. A missão do LEPFS é inovar e formar para o cuidado ao paciente e promoção do uso racional dos medicamentos. Desde então, o LEPFS realiza pesquisas que visam mensurar o impacto de serviços clínicos providos por farmacêuticos em cenários integrados ao SUS como: unidades de saúde, Instituições de Longa Permanência para Idosos, ambulatórios e hospitais.

O Projeto em instituições de longa permanência para idosos foi iniciado em 2008, devido a carência de estudos nesse cenário. Assim, foi estabelecida uma parceria entre as instituições e os integrantes do LEPFS (dois pós-graduandos e um graduando em Farmácia) permitindo a formação da equipe que deu início às atividades em três

instituições em Sergipe: duas em Aracaju e uma em Lagarto (SE). Nas instituições, foram disponibilizadas salas para implantação do dispensário farmacêutico, onde pesquisadores desenvolviam atividades de ensino, pesquisa e extensão. Com isso, tanto os farmacêuticos quanto os graduandos em Farmácia começaram a interagir com os idosos residentes, com a equipe de Enfermagem e cuidadores dos idosos.

Nesse cenário, foram realizados trabalhos com intervenções voltadas para otimização da qualidade dos serviços de saúde e consolidação dos serviços clínicos providos por farmacêuticos. O projeto realizado nas instituições deu origem ao trabalho de conclusão de curso de Patrícia Melo Aguiar, intitulado “Avaliação da farmacoterapia de idosos residentes em instituições asilares em Aracaju, Sergipe, Brasil” (AGUIAR, 2008) e da dissertação de Daniel Tenório da Silva, intitulada “Efeito de intervenções farmacêuticas em instituições de longa permanência para idosos: enfoque no sistema de uso de medicamentos” (SILVA, 2012), vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFS.

Além de pesquisas sobre o impacto dos serviços clínicos providos por farmacêuticos, o LEPFS vem realizando estudos de avaliação de indicadores de qualidade (estrutura e processo) para diferentes serviços. Entre os anos de 2008 e 2015, foram realizadas dissertações de Mestrado e tese de Doutorado em unidades da Farmácia Popular do Brasil do estado de Sergipe com o objetivo de implementar diferentes serviços farmacêuticos (AGUIAR *et al.*, 2012; BALISA-ROCHA *et al.*, 2014; BRITO, 2012; BRITO, 2015).

Outra pesquisa realizada foi a implantação de um serviço provido por farmacêutico no ambulatório do Hospital Universitário de Sergipe (HU/UFS). O serviço foi criado pelo LEPFS, a partir da solicitação de dois médicos do Departamento de Medicina/UFS em 2011. Neste local tem sido desenvolvido um serviço de revisão da farmacoterapia baseado na colaboração entre farmacêuticos e médicos para o cuidado ao paciente. O serviço possui sala privativa no ambulatório de clínica médica II, com mobiliário adequado e acesso a fontes de informações sobre medicamentos. Quanto aos recursos humanos, possui duas farmacêuticas da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) (em tempo integral), um estagiário e um farmacêutico residente do Programa Saúde do Adulto e do Idoso (em meio período).

No que se refere à autora desta tese, enquanto graduanda em Farmácia, ela participou das ações nas instituições de longa permanência para idosos, de janeiro de 2011 a dezembro de 2015. Nestes projetos desenvolveu atividades de ensino-aprendizagem e

pesquisa relacionadas a CF de pacientes idosos, bem como auxiliando os pós-graduandos em suas pesquisas. Durante esse tempo, publicou duas revisões sistemáticas, ambas sobre medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. A primeira revisão sistemática intitulada “*Conceptualizing and measuring potentially inappropriate drug therapy*” foi publicada no periódico científico “*Journal of clinical pharmacy and therapeutics*” (SANTOS *et al.*, 2015b). A segunda revisão sistemática, intitulada “*An analysis of the quality of studies that evaluate potentially inappropriate drug therapy*” foi publicada no periódico científico “*African Journal of Pharmacy and Pharmacology*” (SANTOS *et al.*, 2015a).

Como discente de Mestrado, atuou nas instituições de longa permanência para idosos como farmacêutica voluntária de fevereiro de 2015 a dezembro de 2016, desenvolvendo atividades de ensino e pesquisa e elaborando o primeiro capítulo de sua dissertação, intitulada “*Evaluation of pharmacotherapy complexity in residents of long-term care facilities: a cross-sectional descriptive study*”, publicada no periódico científico “*BMC Pharmacology and Toxicology*” (ALVES-CONCEIÇÃO *et al.*, 2017). Logo após, em junho de 2017, começou a atuar no serviço de revisão da farmacoterapia do HU/UFS, desenvolvendo as atividades de ensino e pesquisa. Em 2018, desenvolveu o segundo capítulo de sua dissertação, intitulado “*Medication Regimen Complexity Measured by MRCI: A Systematic Review to Identify Health Outcomes*”, publicada no periódico científico “*The Annals of Pharmacotherapy*” (ALVES-CONCEIÇÃO *et al.*, 2018).

A mudança de cenário de prática ocorreu devido à inviabilidade de realização de estudos como ensaios clínicos controlados randomizados no cenário das instituições de longa permanência para idosos. Isso se deve ao fato de que essas instituições são filantrópicas e os médicos que atendem os idosos comparecem às instituições uma vez por mês. Logo, eles não estavam disponíveis para realização das intervenções, o que prejudicaria futuros estudos. Diante disso, o ambulatório de clínica médica do HU/UFS, o serviço de revisão da farmacoterapia possui as condições necessárias para realização de estudos com intervenções farmacêuticas para a otimização da CF em idosos, no qual a doutoranda poderia dar continuidade aos trabalhos desenvolvidos em sua dissertação.

Por fim, é importante salientar que um dos objetivos dessa tese era realizar um ensaio clínico controlado randomizado simples cego com o objetivo de avaliar o efeito das intervenções farmacêuticas sobre a CF dos pacientes idosos com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular. Contudo, devido a pandemia do COVID-19

e as medidas sanitárias impostas pela mesma, este objetivo não pode ser realizado durante o tempo previsto para execução dessa tese. Em virtude disso, decidimos realizar nesta tese o registo e submissão do protocolo desse ensaio clínico, visto que o mesmo será conduzido futuramente por outros pesquisadores do LEPFS, mediante colaboração da discente.



OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

- Analisar a influência da CF nos desfechos clínicos dos pacientes e nos fatores de risco de idosos com condições crônicas que contribuem para o risco cardiovascular.

3.2. Objetivos específicos

- Avaliar a associação entre a CF e os desfechos clínicos dos pacientes.
- Avaliar o perfil de CF de um grupo de idosos com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular em um ambulatório de um hospital de ensino.
- Identificar possíveis fatores de risco associados à CF de idosos com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular em um ambulatório de um hospital de ensino no Nordeste do Brasil.
- Elaborar um protocolo de ensaio clínico controlado randomizado simples cego para avaliar o impacto de intervenções farmacêuticas sobre a CF e desfechos em saúde de idosos com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular no ambulatório de um hospital de ensino no Nordeste do Brasil.



MÉTODOS

4. MÉTODOS

4.1. Delineamento e duração do estudo

Este estudo foi dividido em três etapas. Na primeira etapa, foi realizada uma revisão sistemática com meta-análise com estudos publicados de janeiro de 2004 a abril de 2018, com o objetivo de avaliar a influência da CF sobre os desfechos clínicos dos pacientes. Na segunda etapa, foi realizado um estudo retrospectivo nos prontuários dos pacientes atendidos entre 2012 e 2019, em um ambulatório de um hospital de ensino, com os seguintes objetivos: avaliar a CF de um grupo de idosos com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular em ambulatório de um hospital de ensino e identificar possíveis fatores de risco associados à CF desses pacientes. Na terceira etapa, foi elaborado um protocolo de um ensaio clínico controlado randomizado, que tem como objetivo avaliar o impacto das intervenções farmacêuticas sobre a CF de idosos com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular em um ambulatório de um hospital de ensino. A seguir, cada uma destas etapas será descrita:

4.2. Primeira Etapa

Foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise seguindo a ferramenta *Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE)* (STROUP *et al.*, 2000), e baseada no Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR) (SHEA *et al.*, 2007) para aumentar a qualidade do estudo. Além disso, o protocolo deste estudo foi registrado no PROSPERO sob o nº CRD42017059814.

4.2.1. Pergunta de Pesquisa

A questão clínica, os critérios de elegibilidade e a estratégia de pesquisa foram baseados no modelo PICOT (SCHARDT *et al.*, 2007), em que P se refere a pacientes em uso de medicamentos; I avaliação da CF por meio do MRCI; C não aplicado, O se refere aos desfechos clínicos associados à CF; T se refere aos tipos de estudo incluídos (estudos de coorte e caso-controle). Assim, deu origem a seguinte pergunta prognóstica de pesquisa: os desfechos clínicos estão associados à CF medida pelo MRCI?

4.2.2. Estratégia de Busca

Foi realizada uma busca sistemática da literatura nas bases de dados *Cochrane Library*, *LILACS*, *PubMed*, *Scopus*, *Embase*, *Web of Science* e *Open Thesis*, para identificar estudos que avaliassem a associação entre a CF e os desfechos clínicos, que foram publicados de primeiro de janeiro de 2004 a dois de abril de 2018. Essa data inicial foi escolhida porque o instrumento MRCI foi publicado em 2004 (GEORGE *et al.*, 2004).

As estratégias de investigação foram adaptadas de acordo com os protocolos de cada base de dados. Os termos de pesquisa foram definidos usando a *National Library of Medicine's controlled vocabular thesaurus* (MeSH)*. Além disso, outros termos não padrão foram usados para expandir a estratégia de busca. Desse modo, para identificação dos artigos em cada um dos bancos de dados foi utilizado a seguinte combinação de descritores em inglês: *Outcome assessment**; *Patient Outcome Assessment**; *Drug Therapy**; *Polypharmacy**; *Complexity*; *Drug therapy complexity*; *Medication complexity*; *Medication regimen complexity index*; *MRCI*.

Para abranger a pesquisa e agrupar uma gama maior de publicações, cada termo descrito anteriormente foi agrupado por meio de operadores booleanos (AND e OR) aos seus sinônimos e subcategorias, bem como, adaptados para cada base de dados. Além disso, foi realizada busca manual por meio da análise das referências dos artigos incluídos para evitar qualquer omissão de evidências disponíveis. Os artigos indexados repetidamente em duas ou mais bases de dados foram contabilizados apenas uma vez. A estratégia de busca está detalhada no APÊNDICE 01.

4.2.3. Critérios de Elegibilidade

Os estudos foram elegíveis se: (1) fossem estudos de caso-controle ou coorte, porque são os desenhos de estudo ideais para investigar fatores de risco e, portanto, responder a uma pergunta de caráter prognóstica; (2) usou o MRCI para medir a CF; (3) avaliou a CF para os regimes globais dos pacientes; (4) relacionou a CF com desfechos clínicos; (5) foram escritos em inglês, espanhol ou português.

Os estudos excluídos compreenderam: (1) revisões sistemáticas ou meta-análises; (2) cartas ao editor; (3) resumos publicados em congressos; (4) capítulos de livros; (5) estudos de tradução e validação do MRCI para outras línguas.

O referencial teórico utilizado neste estudo para desfechos clínicos baseou-se em Kozma e colaboradores (1993), que propôs o modelo ECHO (desfechos econômicos, clínicos e humanísticos). De acordo com esse modelo, os desfechos clínicos incluem eventos médicos que ocorrem como resultado de doença ou tratamento e podem estar relacionados a modificadores de tratamento (fatores que alteram desfechos associados a alternativas de tratamento) (KOZMA *et al.*, 1993).

4.2.4. Processo de seleção dos estudos

Os artigos duplicados foram eliminados e os não duplicados foram analisados por dois revisores (V.A.C e K.S.S.R) de forma independente. Estes, conduziram a triagem manual dos títulos potencialmente relevantes, posteriormente os resumos e, por fim, textos completos, determinando assim os artigos elegíveis para inclusão. As divergências foram analisadas e resolvidas por meio de consenso com um terceiro revisor (D.T.S). Após reunião de consenso, foram excluídos artigos que não atendiam aos critérios de elegibilidade. O grau de concordância entre os avaliadores foi medido por meio do índice Kappa de Cohen (LANDIS *et al.*, 1977).

4.2.5. Processo de extração de dados

Dois revisores (V.A.C e K.S.S.R) extraíram de forma independente os dados dos artigos que preencheram os critérios de elegibilidade. As informações extraídas incluíram informações sobre: identificação dos estudos (autor/ano, país de origem, idioma de publicação, cenário); métodos (delineamento e duração do estudo, número de pacientes, ponto de coorte para a CF); desfechos clínicos associados a CF; e, resultados principais dos estudos.

4.2.6. Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação da qualidade metodológica para os estudos de coorte e caso-controle foi realizada por meio da ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) (WELLS, 2018). A ferramenta NOS tem validade e confiabilidade bem estabelecida. Esta, pontua estrelas para três domínios de qualidade: (1) seleção de grupos de estudo; (2) comparabilidade dos grupos e, (3) determinação da exposição/ resultado. Cada domínio é dividido em

outras subcategorias. Para cada componente, pode ser obtido um máximo de 4, 2 e 3 estrelas, respectivamente, com uma pontuação máxima de nove estrelas (WELLS, 2018). Deste modo, estudos que pontuaram acima de 6 pontos foram considerados de alta qualidade.

Dois revisores (K.S.S.R e F.V.N.S) realizaram de forma independente a avaliação da qualidade dos estudos incluídos. Todas as discrepâncias foram resolvidas por consenso entre dois avaliadores. Os autores desta revisão sistemática classificaram o desenho do estudo dos artigos que não o mencionaram. Esta classificação foi realizada com base na descrição dos métodos do artigo original e foi realizada de forma independente por dois autores (V.A.C e K.S.S.R). A discordância foi resolvida por um terceiro autor (D.T.S).

4.2.7. Síntese de Dados

A meta-análise foi realizada para resultados incluídos em pelo menos dois estudos e foi conduzida usando o *software Review Manager Version 5.3* (Cochrane Collaboration, 2015). Como medida de efeito foram usados: *Odds Ratios* (ORs), *Razard Ratios* (HRs) e diferença de média ponderada (DMP), com intervalo de confiança de 95%. As estimativas combinadas não ajustadas e ajustadas para dados dicotômicos foram calculadas usando *Mantel Haenszel* e métodos de variância inversa, respectivamente. A meta-análise foi realizada usando o modelo de efeitos aleatórios.

O *forest plot* foi usado para apresentar graficamente as estimativas combinadas e os intervalos de confiança de 95%. Cada estudo foi representado por um quadrado no gráfico, proporcional ao peso do estudo na meta-análise. Valores de p inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. A heterogeneidade foi investigada pelo teste *Cochran Q*, usando um ponto de corte de 10% para significância e quantificada usando o índice I^2 $[[100\% \times (Q - df) / Q]$ (COCHRAN, 1954; HIGGINS *et al.*, 2002). Para investigar fontes potenciais de heterogeneidade, uma análise de subgrupo foi realizada de acordo com o desenho do estudo (coorte ou caso-controle). Para avaliar a robustez dos resultados agrupados, realizamos uma análise de sensibilidade *leaveone-out*, removendo iterativamente um estudo por vez e recalculando o OR.

4.3. Segunda Etapa

4.3.1. Delineamento e duração do estudo

Nesta etapa, foi realizado um estudo transversal de análise documental no ambulatório de um hospital de ensino, localizado na cidade de Aracaju/SE. Para obtenção da amostra foram analisados os prontuários dos pacientes atendidos entre os anos de 2012 e 2019, pelo serviço de revisão da farmacoterapia do referido hospital. Este estudo aderiu integralmente às recomendações contidas na Declaração STROBE (*Initiative: guidelines on reporting observational studie*) 2010.

A revisão da farmacoterapia é um serviço clínico provido pelo farmacêutico que consiste em realizar uma análise estruturada e crítica sobre os medicamentos utilizados pelo paciente, com os objetivos de minimizar a ocorrência de problemas relacionados à farmacoterapia, melhorar a adesão ao tratamento e os resultados terapêuticos, bem como reduzir o desperdício de recursos. Com base na prática colaborativa com os médicos, residentes e estudantes de Medicina. O farmacêutico, o residente e os estudantes de Farmácia participaram das discussões multidisciplinares, nas quais foram abordados temas como fisiopatologia das doenças, diagnóstico e farmacoterapia dos pacientes. O serviço de revisão da farmacoterapia atendeu mais de 700 pacientes encaminhados por médicos do setor público desde a sua implementação em 2011. Atualmente, o serviço possui duas farmacêuticas (em horário integral), um estagiário e um farmacêutico residente do programa Saúde do Adulto e do Idoso (em horário não integral).

4.3.2. Amostra do estudo

Os critérios de inclusão para esse estudo foram: prontuários farmacoterapêuticos de pacientes com idade ≥ 60 anos, de ambos os sexos, que apresentassem diagnóstico clínico confirmados em prontuário para hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e/ou dislipidemia (doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular) e fizesse uso de pelo menos um medicamento para uma das condições crônicas citadas (FALUDI *et al.*, 2017; GOLBERT *et al.*, 2020; MALACHIAS *et al.*, 2016). Os prontuários foram incluídos independente do *status* clínico do paciente (controlado ou não controlado).

4.3.3. Coleta de dados

Com o objetivo de padronizar a coleta, foi realizado um treinamento que abordou técnicas de coletas de dados. O treinamento foi realizado na sala privativa do serviço do hospital de ensino, teve 15 horas de carga horária que foram distribuídas em três horas/dia, e teve duração de cinco dias. A coleta foi realizada de dezembro de 2018 a abril de 2019, por dois estudantes de Farmácia (P. A. S. R e Y. L. L. F. S) previamente treinadas por um farmacêutico-pesquisador (V. A. C) (com experiência clínica e Mestrado na área). A coleta foi realizada utilizando uma planilha criada no *Excel®*. Assim, os dados sociodemográficos (idade, sexo, estado civil e escolaridade) e perfil farmacoterapêutico (medicamentos prescritos, medicamentos não prescritos e posologia), referente a primeira consulta, foram coletados a partir dos prontuários farmacoterapêuticos dos pacientes disponibilizado pelo serviço de revisão da farmacoterapia.

4.3.3.1. Avaliação do perfil farmacoterapêutico

A partir das informações obtidas sobre quantidade, tipos e classificação dos medicamentos utilizados pelos idosos, foi realizada a caracterização do perfil farmacoterapêutico por dois pesquisadores (Y. L. L. F. S e F. V. N. S) de forma independente. Foram avaliados os seguintes parâmetros: duplicidade terapêutica (uso de mais de um fármaco da mesma classe terapêutica prescrito para a mesma condição clínica) classificado de acordo com o sistema de classificação *Anatomical-Therapeutical-Chemical, classification system* (ATC) (WHO, 2013); medicamentos potencialmente inapropriados para idosos, analisados de acordo com os Critérios de *Beers* que identifica classes de medicamentos potencialmente inapropriados e ajustes das doses com base na função renal (AGS BEERS CRITERIA®, 2019); interações medicamentosas potenciais, classificadas de acordo com o grau de severidade definido no *Micromedex®*; e o grau de essencialidade, que foi avaliado segundo sua inclusão na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais de acordo com a atualização da lista referente a cada ano referente a data da consulta do paciente (BRASIL, 2012, 2014, 2018, 2020).

4.3.3.2. Avaliação da Complexidade da Farmacoterapia

A CF foi avaliada por dois pesquisadores (F. V. N. S e Y. L. L. F. S) previamente treinados por um farmacêutico pesquisador (V. A. C). No treinamento, o MRCI foi

totalmente explicado, em seguida aplicado em alguns prontuários. Este treinamento teve como objetivo padronizar a aplicação do instrumento, independente do pesquisador que fosse aplicar o questionário.

O MRCI foi traduzido e validado para o português do Brasil por Melchiors e colaboradores (2007), sendo aplicado somente a medicamentos prescritos, avaliados com base nos prontuários de cada paciente incluído no estudo e na monografia oficial de cada medicamento (GEORGE *et al.*, 2004; MELCHIORS *et al.*, 2007). Este instrumento possui três seções: seção A (avalia as formas de dosagens para cada medicamento prescrito), seção B (avalia a frequência de dose para cada medicamento prescrito) e seção C (avalia as instruções adicionais de uso, caso existam). Cada seção foi devidamente preenchida em sua respectiva ordem, com base nas informações contidas nos prontuários dos idosos. Ao final da análise, os pontos obtidos em cada seção foram somados.

No MRCI, o escore mínimo de complexidade para um medicamento é 1,5 pontos, o que representa um único comprimido ou cápsula tomada uma vez por dia. Este instrumento, por sua vez, não define um escore máximo de complexidade. Ou seja, a pontuação aumenta proporcionalmente de acordo com as seções do índice (GEORGE *et al.*, 2004; MELCHIORS *et al.*, 2007). Em virtude disso, este estudo considerou os escores de CF definidos por Pantuzza e colaboradores (2018) na validação e padronização da versão brasileira do MRCI para idosos atendidos em centros de atenção básica. Os autores determinaram um MRCI $\leq 9,0$ pontos como baixa complexidade; MRCI entre 9,0 e 16,5 pontos como média complexidade; e, MRCI $>16,5$ pontos como alta complexidade (PANTUZZA *et al.*, 2018). A versão em português do MRCI está disponível no ANEXO 03.

4.3.4. Análise estatística

Os dados foram analisados por meio do *software Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) para *Windows* (SPSS Inc; Chicago, IL, USA). Para a análise das variáveis categóricas (sexo, escolaridade e estado civil) e contínuas (idade, consumo total de medicamentos e CF), os resultados foram representados, respectivamente, por frequência e estatística descritiva (média, desvio padrão, valores mínimos, máximos e mediana). Para avaliar a significância estatística da associação entre o MRCI e as variáveis do estudo (idade, sexo, escolaridade, duplicidade terapêutica, interação medicamentosa potencial e medicamento potencialmente inapropriado para idosos), foi

utilizado o teste X^2 de independência. Além disso, foi realizada uma análise de regressão linear múltipla (método *forward*) com o objetivo de investigar em que medida as variáveis sexo, presença de comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus* e dislipidemia), número de comorbidades simultâneas, número de medicamentos em uso e duplicidade terapêutica impactavam nos escores de CF. Os valores do MRCI foram analisados como variáveis contínuas. O intervalo de confiança foi de 95%. As análises foram consideradas estatisticamente significativas quando o valor de $p \leq 0,05$.

4.3.5. Exequibilidade e aspectos Éticos

Este trabalho possui a anuência do Chefe do setor de Farmácia Hospitalar e Gerência de Ensino e Pesquisa da instituição participante, bem como foi autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (com CAAE: 76101417.5.0000.5546 e nº de parecer: 3.011.991). Os dados coletados foram de uso exclusivo dos pesquisadores, tendo sigilo garantido das informações obtidas de acordo com a Resolução CNS nº. 466/2012.

4.4. Terceira Etapa

4.4.1. Delineamento e duração do estudo

Protocolo de ensaio clínico controlado randomizado simples cego. Este ensaio clínico será realizado nos meses de maio de 2022 a maio de 2023. O ensaio clínico foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (CAAE: 76101417.5.0000.5546 e nº de parecer: 3.011.991). Este protocolo aderiu integralmente às recomendações da Declaração CONSORT 2010 e foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), uma base de dados de registros de ensaios clínicos conduzidos em território brasileiro. O ReBEC é um Projeto conjunto do Ministério da Saúde (DECIT/MS), da Organização Panamericana de Saúde (OPAS) e da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), no qual possui o seguinte número de registro: RBR-9dyq9jr.

O estudo será realizado seguindo a declaração do *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials* (SPIRIT) (BOTELHO, 2020; CHAN *et al.*, 2013; SPIRIT, 2020). Assim, foi incluído uma lista de itens recomendados para abordar em um protocolo de ensaio clínico (ANEXO 04), bem como o Diagrama de fluxo

(ANEXO 05). O protocolo atendeu a 36 itens dos 50 critérios do SPIRIT, sendo que 14 itens foram considerados não aplicados.

4.4.2. Local do estudo

O estudo será realizado no ambulatório de Clínica Médica e Cardiologia de um hospital de ensino no estado de Sergipe, Nordeste do Brasil. Este hospital é totalmente integrado ao SUS e possui complexo ambulatorial com 68 consultórios, ofertando aos usuários do SUS várias especialidades médicas, além de Farmácia, Fisioterapia, Fonoaudiologia, Nutrição, Odontologia, Psicologia e Serviço Social. O ambulatório possui sala privativa para o serviço de revisão da farmacoterapia com ar-condicionado, mobiliário adequado e acesso a fontes de informações sobre medicamentos. Quanto a recursos humanos, possui duas farmacêuticas, um estagiário e um farmacêutico residente do Programa Saúde do Adulto e do Idoso (em horário não integral). No referido complexo são realizadas mais de 10.000 consultas por ano.

4.4.3. Participantes do estudo

Pacientes idosos admitidos no ambulatório, para consultas médicas nas especialidades de Clínica Médica e Cardiologia, que aceitem participar do estudo e que atenderem aos critérios de inclusão.

4.4.4. Critérios de inclusão

No estudo serão incluídos os idosos de ambos os sexos, que apresentarem os seguintes critérios:

- Ter idade ≥ 60 anos.
- Realizar acompanhamento ambulatorial por médicos do referido local de estudo.
- Possuir hipertensão arterial sistêmica, Diabetes *Mellitus* e/ou dislipidemia (doenças escolhidas por serem fator de risco cardiovascular), de acordo com os critérios preconizados pelas diretrizes brasileiras destas condições clínicas (FALUDI *et al.*, 2017; GOLBERT *et al.*, 2020; MALACHIAS *et al.*, 2016).

- Apresentar níveis pressóricos, glicêmicos e/ou lipídicos descontrolados de acordo com metas estabelecidas para o nível de risco cardiovascular. Definidos conforme exames laboratoriais e clínicos realizados nos últimos 3 meses (FALUDI *et al.*, 2017; GOLBERT *et al.*, 2020; MALACHIAS *et al.*, 2016; PRÉCOMA *et al.*, 2019).
- Utilizar medicamento por tempo igual ou superior a seis meses para uma das condições crônicas do estudo, sendo estes medicamentos: losartana potássica em conjunto ou não com outros medicamentos (Hipertensão Arterial Sistêmica), metformina em conjunto ou não com outros medicamentos (Diabetes *Mellitus*), sinvastatina em conjunto ou não com outros medicamentos (Dislipidemia).

4.4.5. Critérios exclusão

Os idosos serão excluídos em caso de:

- Diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica resistente ou secundária.
- Histórico de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral nos últimos seis meses.
- Diabetes e/ou dislipidemia secundária.
- Estágio final de doença renal (taxa de filtração glomerular <10mL/min ou hemodiálise).
- Doença hepática.
- Tratamento para câncer.
- Síndrome da imunodeficiência adquirida ou anticoagulação.
- Doença psiquiátrica instável.
- Se o paciente já for acompanhado por outros farmacêuticos clínicos.
- Incapacidade em comparecer aos atendimentos programados.
- Falta em mais de dois atendimentos consecutivos.
- Desistência na participação do estudo em qualquer etapa.

4.4.6. Cálculo do tamanho da amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado a partir de um teste bicaudal, planejado para permitir a detecção de efeitos moderados (*Cohen's d* de 0,40 para resultados métricos). Isso corresponde a um *odds ratio* de aproximadamente 2,0 para resultados dicotômicos em análises de duas colunas com uma potência de 0,80 e uma probabilidade de erro de tipo I de 0,05 em comparações de dois grupos. O que resultou em um tamanho de amostra requerido de 100 pacientes em cada grupo, produzindo uma amostra total de 200 pacientes (STANGE *et al.*, 2013). É importante destacar que a distribuição dos sujeitos da pesquisa no que se refere as doenças será realizada de forma aleatória, na proporção de um para um entre os subgrupos de doenças específicas. Com o objetivo de incluir 200 pacientes (100 pacientes em cada grupo) e a expectativa de uma taxa de exclusão de 60% de pacientes ao longo do estudo, vamos convidar um total de 350 participantes (175 pacientes em cada grupo).

4.4.7. Seleção dos pacientes, recrutamento, randomização, alocação e cegamento

Os pacientes elegíveis para o estudo serão abordados pelos pesquisadores para explicação sobre o estudo (objetivos, procedimentos e desfechos), para em seguida solicitar a autorização da participação nesse estudo. Se os pacientes estiverem com incapacidade cognitiva, os familiares e/ou cuidadores deverão ser consultados. Para avaliar a capacidade cognitiva dos pacientes será aplicado o teste de Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA) que possui grande aplicabilidade na prática clínica de pacientes idosos com comprometimento cognitivo leve (AMATNEEKS; HAMDAN, 2019; CCIESIELSKA *et al.*, 2016; KANG *et al.*, 2018. NASREDDINE *et al.*, 2005). Esse teste apresenta alta sensibilidade e especificidade para a detecção de comprometimento cognitivo leve. Possui 12 itens para domínios cognitivos com tempo de aplicação de 10 a 15 minutos. Pontuações mais altas indicam melhor cognição (pontuação máxima: 30 pontos) (NASREDDINE *et al.*, 2005).

O recrutamento ocorrerá durante um ano e as informações necessárias à randomização dos pacientes que atenderem aos critérios de inclusão serão coletadas, para que em seguida seja realizada a alocação em grupos controle e intervenção na proporção

1:1 de acordo com sequência de codificação aleatória gerada pelo *software PEPI-Statistical & Stat Calc Suite*.

Na primeira consulta, uma lista preliminar de pacientes potencialmente elegíveis será obtida com base nos critérios de elegibilidade. Todos os pacientes incluídos serão combinados em pares por sexo, idade e condição crônica de saúde. Posteriormente, uma lista numérica dos participantes será enviada para o investigador analista, que não está envolvido no recrutamento e coleta de dados, para que dentro de cada par um participante seja aleatoriamente distribuído aos grupos intervenção ou controle. O investigador analista informará aos farmacêuticos sobre a alocação numérica dos pacientes. Este método irá garantir que tenhamos grupos equilibrados, alocação aleatória e ocultação de alocação dos pesquisadores envolvidos na coleta de dados, bem como dos pesquisadores envolvidos na análise e tratamento de dados. Os idosos serão inscritos continuamente isso exclui outros métodos, como randomização de todos os participantes ao mesmo tempo.

Devido à natureza da intervenção, não será possível cegar farmacêuticos. Com os médicos serão discutidos apenas os casos dos pacientes que estiverem alocados no grupo intervenção que necessitem de ajustes ou modificação na farmacoterapia. Os pacientes não serão informados sobre o grupo no qual foram alocados (intervenção ou controle). Os pesquisadores envolvidos na coleta de dados, análise e tratamento dos dados procederão as investigações sem informação sobre a alocação dos pacientes, que será realizada por um pesquisador independente, constituindo assim, um estudo simples cego.

4.4.8. Coleta de dados

Neste estudo, serão coletadas informações sobre a CF (quantidade de medicamentos prescrito, forma farmacêutica, frequência de dose e instruções de uso dos medicamentos), dados sociodemográficos (endereço, sexo, grupo étnico, naturalidade, idade, grau de escolaridade, ocupação e estado marital), farmacoterapêuticos (medicamentos anteriores e em uso prescritos ou não, incluindo nome do medicamento, princípio ativo, via de administração, posologia, duração do tratamento, indicação terapêutica e prescritor), estilo de vida (dieta, atividade física, uso de álcool, cigarro, café e plantas medicinais), clínicos (comorbidades, histórico familiar, resultados de exames laboratoriais e adesão a farmacoterapia), humanísticos (qualidade de vida e satisfação com o serviço de revisão da farmacoterapia), econômicos (renda e despesas com consultas, medicamento e hospitalizações) e conhecimento do paciente sobre o medicamento.

As fontes de informações serão constituídas por prescrições médicas, prontuário clínico do paciente, resultados de exames laboratoriais e entrevistas clínicas com os pacientes, cuidadores e/ou responsáveis. Os dados sociodemográficos, farmacoterapêuticos, clínicos e estilo de vida serão coletados por meio de formulário já padronizado pelo serviço de revisão da farmacoterapia (ANEXO 06). Os instrumentos utilizados para avaliação dos resultados são apresentados na sessão desfechos avaliados.

Para a avaliação da qualidade da farmacoterapia, as substâncias e as dosagens dos medicamentos serão identificadas a partir da prescrição médica, empregando o Formulário Terapêutico Nacional (BRASIL, 2010b) e o Dicionário Terapêutico Guanabara 2014/2015 (KOROLKOVAS; FRANÇA, 2013). Os princípios ativos presentes em cada especialidade farmacêutica serão listados e classificados de acordo o *Anatomical-Therapeutic-Chemical Classification System* (ATC) (WHO, 2013). A prescrição de medicamentos pela denominação genérica será analisada utilizando a Denominação Comum Brasileira (BRASIL, 2020) e o grau de essencialidade será avaliado segundo sua inclusão na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (BRASIL, 2020).

A presença de polifarmácia será definida pelo uso concomitante de cinco ou mais medicamentos (LINJAKUMPU *et al.*, 2002; FRITSCH *et al.*, 2017; MASNOON *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2012b). Serão utilizados os seguintes indicadores: duplicidade da farmacoterapia, definida como o uso de mais de um fármaco da mesma classe terapêutica para a mesma condição clínica, conforme a classificação ATC (WHO, 2013); interação medicamentosa potencial, avaliadas e classificadas de acordo com o grau de severidade utilizando a base de dados *Micromedex*[®] (MICROMEDEX[®] 2.0, 2017); e, medicamento potencialmente inapropriados para idosos, analisados de acordo com os Critérios de *Beers* (AGS BEERS CRITERIA[®], 2019).

Antes da coleta, os farmacêuticos envolvidos no atendimento dos pacientes participarão de um curso de capacitação elaborado pela farmacêutica-pesquisadora. Os farmacêuticos que vão aplicar a intervenção serão treinados sobre temas aplicáveis à realidade do serviço de revisão da farmacoterapia. Todas as técnicas de treinamento utilizadas serão metodologias de aprendizagem ativa como resolução de casos clínicos, pacientes simulados, problematização e dinâmica de grupo (WHITE; SCHLESSELMANN, 2008; EUKEL *et al.*, 2014). O treinamento será realizado de acordo a metodologia desenvolvida por Brito (2015) apresentando os seguintes tópicos e cargas horárias: habilidades de comunicação (8h), técnicas de administração de

medicamentos (8h), avaliação de sintomas menores (8h), processo da revisão da farmacoterapia (6h) e documentação da revisão da farmacoterapia (6h). Esta etapa tem como objetivo nivelar os atendimentos e a coleta de dados.

4.4.9. Métodos contra viés e garantia de qualidade

Para garantir a qualidade dos dados e evitar a falta de dados ou processos que não sejam aderentes ao protocolo do estudo, os pesquisadores irão monitorar os pacientes por meio de chamadas telefônicas. Além disso, serão realizadas sessões de treinamento regular e relatório semanais de manipulação de dados, para impedir ou detectar dados incorretos, inconsistentes e incompletos. Algumas etapas do processo de intervenção não serão realizadas pelo farmacêutico que estiver prestando o atendimento (aferição de parâmetros clínicos e aplicação dos questionários de qualidade de vida e satisfação com o serviço de revisão da farmacoterapia, que serão realizadas por um pesquisador independente) e a sequência de alocação será ocultada até que os participantes sejam inscritos e designados para as intervenções.

4.4.10. Procedimentos

Em ambos os grupos (controle e intervenção) os pacientes receberão quatro atendimentos farmacêuticos, que será realizado por dois farmacêuticos pesquisadores (um farmacêutico responsável pelo atendimento do grupo controle e um farmacêutico responsável pelo atendimento do grupo intervenção). Vale ressaltar que o primeiro contato do paciente com o farmacêutico será para coleta de dados, que será realizada por um farmacêutico independente. Posteriormente serão marcadas três consultas, totalizando quatro momentos entre farmacêutico e paciente com os seguintes intervalos de tempo: três meses entre o primeiro e o segundo atendimento, e quatro meses para os demais atendimentos.

4.4.10.1. Grupo controle

Os pacientes randomizados para participar do grupo controle serão atendidos segundo os serviços médicos ambulatoriais usuais do hospital. No atendimento usual, o paciente não recebe o serviço de revisão da farmacoterapia.

No primeiro atendimento, os dados referentes aos desfechos primários e secundários serão coletados, será dada breve orientação sobre a farmacoterapia e sobre a doença aos pacientes e eles serão encaminhados para aferição dos parâmetros clínicos (pressão arterial sistêmica e glicemia capilar) (GARÇÃO; CABRITA, 2002). No segundo e terceiro atendimento, o paciente passará por atendimento farmacêutico, onde será questionado sobre sua farmacoterapia e sobre estilo de vida, onde receberá uma tabela de medicamentos e novamente serão encaminhados para aferição dos parâmetros clínicos. Contudo nenhuma outra intervenção será realizada. No quarto atendimento, serão coletados os dados referentes aos desfechos primários e secundários avaliados (exceto satisfação com o serviço de revisão da farmacoterapia). Os dados serão coletados e avaliados utilizando os mesmos instrumentos do grupo intervenção.

4.4.10.2. Grupo Intervenção

Os pacientes randomizados para participar do grupo intervenção receberão o serviço de revisão da farmacoterapia, fornecido por farmacêuticos. As intervenções farmacêuticas realizadas durante esse serviço terão como objetivo principal otimizar a CF, e será realizada por dois farmacêuticos pesquisadores do LEPFS. O processo de trabalho será estruturado a partir de modelos e padrões de revisão da farmacoterapia utilizados em países cuja prática está consolidada, cujo objetivo é otimizar o uso de medicamentos, melhorar os resultados em saúde dos pacientes, identificar problemas relacionados a farmacoterapia e realizar intervenções aos pacientes e aos profissionais de saúde, quando necessário (PHARMACEUTICAL SOCIETY OF AUSTRALIA, 2011a; 2011b; 2012; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2011; SISTEMA SANITÁRIO PUBLICO ANDALUZ, 2013).

Para tanto, a metodologia denominada *positive deviance* será utilizada, pois ela se baseia no compartilhamento das experiências e sugestões individuais dos integrantes da equipe para gerar conhecimento coletivo (BRADLEY *et al.*, 2009). Os conhecimentos prévios serão comparados e somados as evidências científicas das diretrizes de revisão da farmacoterapia de países como Austrália, Reino Unido e Espanha, locais onde tal prática é consolidada (PHARMACEUTICAL SOCIETY OF AUSTRALIA, 2011a; 2011b; 2012; NATIONAL HEALTH SYSTEM, 2013; SISTEMA SANITARIO PUBLICO ANDALUZ, 2013). Assim, é previsto que o serviço ocorra da seguinte maneira:

No primeiro atendimento farmacêutico, que terá duração de aproximadamente 45 minutos, será apresentado ao paciente a finalidade do serviço de revisão da farmacoterapia, os aspectos positivos da pesquisa e os procedimentos a serem realizados, buscando estabelecer o primeiro contato com os pacientes e iniciar o processo de avaliação da CF. Neste atendimento, serão coletadas informações referentes aos desfechos primários e secundários (exceto satisfação com o serviço de revisão da farmacoterapia), para posterior elaboração de um plano de cuidado personalizado. Este plano apresentará metas terapêuticas a serem alcançadas pelo paciente. O farmacêutico realizará intervenções junto aos pacientes e aos demais profissionais de saúde, a fim de resolver os problemas farmacoterapêuticos identificados e otimizar a CF. Intervenções como ajuste de horário, instruções adicionais de uso dos medicamentos ou interrupção de farmacoterapia não prescrita, serão resolvidas diretamente com o paciente. As intervenções relativas ao início de tratamento, modificação da forma farmacêutica prescrita, ajuste de dose ou interrupção de medicamentos prescritos dos pacientes serão discutidas pelos farmacêuticos com os médicos. Nos casos em que as intervenções não forem efetivas, os planos de cuidado reformulados e novas intervenções serão propostas, em comum acordo com os pacientes, e quando necessário, com os médicos. Os pacientes também serão encaminhados para aferição dos parâmetros clínicos.

No segundo e terceiro atendimento, que terá duração de aproximadamente 30 minutos, os farmacêuticos irão avaliar os resultados das intervenções, e realizar intervenções sobre a CF que não foram identificadas ou não foram possíveis de realizar na consulta anterior. Caso necessário, um novo plano de cuidado será elaborado pelo farmacêutico. Ademais, serão realizadas intervenções educativas sobre as doenças e a farmacoterapia, de acordo com o plano de cuidados elaborado, podendo ser constituídas de: orientações sobre condições crônicas de saúde (natureza, causas e tratamento farmacoterapêutico e não-farmacoterapêutico), técnicas de administração de medicamentos, mudanças no estilo de vida; identificação de sinais e sintomas causados pelos medicamentos (efetividade e segurança), entre outros. Os pacientes serão encaminhados novamente para aferição dos parâmetros clínicos.

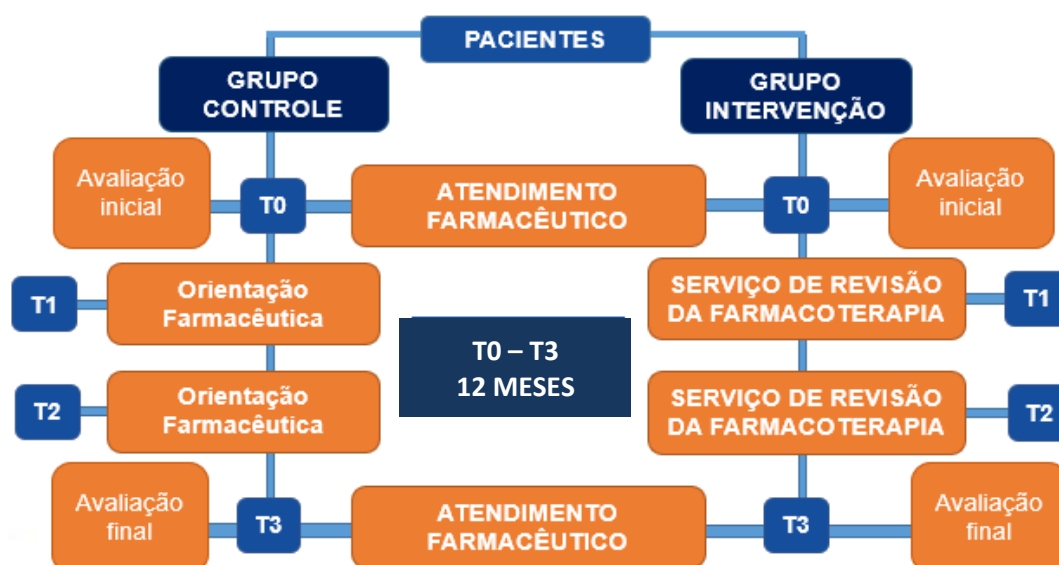
Vale ressaltar que entre os atendimentos, os pacientes serão contatados via telefone, a fim de verificar a conveniência do esquema posológico acordado durante os atendimentos e reforçar aspectos relacionados necessidade, efetividade, segurança e cumprimento da farmacoterapia. Ademais, materiais educacionais desenvolvidos pelos

próprios pesquisadores também poderão ser adotados, como tabela de horário da farmacoterapia prescrita.

No quarto atendimento, serão coletadas informações referentes aos desfechos primários e secundários, a fim de analisar o efeito das intervenções farmacêuticas sobre a CF, incluindo a satisfação com o serviço de revisão da farmacoterapia. Esta consulta terá duração aproximada de 45 minutos.

As ações do trabalho serão executadas diariamente, no período matutino e/ou vespertino de acordo com os horários de atendimento do ambulatório. A Figura 01 mostra o fluxograma com as etapas de atendimento para os grupos controle e intervenção. É importante destacar que as frequências e tempos de atendimentos foram definidas a partir da adaptação dos estudos de Elliott e colaboradores (2013) e Oliveira-Filho e colaboradores (2014), sendo necessário estabelecer ponto de equilíbrio entre a intervenção precoce e o tempo suficiente para que os participantes mostrassem variação na CF. Deste modo, os pacientes serão acompanhados durante doze meses no qual o farmacêutico realizará quatro atendimentos. Durante os atendimentos, os pacientes serão avaliados quanto os desfechos primários e secundários.

Figura 01. Fluxograma com as etapas com as etapas de atendimento para os grupos controle e intervenção.



4.4.11. Desfechos avaliados

4.4.11.1. Desfecho primário

CF: será analisada por meio do instrumento MRCI (GEORGE *et al.*, 2005; MELCHIORS *et al.*, 2007). Este instrumento será aplicado somente a medicamentos prescritos pelo médico, avaliados com base nas informações contidas na bula/monografia (oficial) ou na prescrição médica. Este instrumento, inclui 65 itens divididos em três seções na qual serão avaliados os seguintes fatores: seção A (formas de dosagens presentes na farmacoterapia), seção B (frequência de dose para cada medicamento da farmacoterapia) e seção C (instruções adicionais, caso presentes na medicação). Cada seção será avaliada individualmente, somando-se o resultado das três seções será obtido o MRCI individual do paciente. Esta avaliação será realizada de acordo com as recomendações contidas no instrumento por um farmacêutico externo.

4.4.11.2. Desfechos secundários

4.4.11.2.1. Problemas farmacoterapêuticos

Os problemas farmacoterapêuticos serão classificados em necessidade, efetividade, segurança e adesão (CIPOLLE *et al.*, 2004). Os desfechos das intervenções realizadas para resolver os problemas farmacoterapêuticos serão classificados de acordo com o *The Pharmaceutical Care Network Europe Classification V 9.1* (PCNE, 2020) em quatro categorias: O0: resultado da intervenção desconhecido; O1: problema totalmente resolvido; O2: problema parcialmente resolvido e O3: problema não resolvido, subdividido em: falta de cooperação do paciente, falta de cooperação do prescritor, intervenção não efetiva, não há necessidade ou possibilidade de resolver o problema. Para realização de algumas análises será feita a categorização dos desfechos supracitados em dois grupos: problemas farmacoterapêuticos resolvidos (desfechos O1 e O2) e não resolvidos (desfechos O0 e O3) (MARQUES, 2015; MARQUES *et al.*, 2019). Os resultados de resolução e prevenção de problemas farmacoterapêuticos serão comparados antes e depois das intervenções farmacêuticas para verificar se a otimização da CF influenciou na resolução desses problemas.

4.4.11.2.2. Conhecimento do Paciente sobre o Medicamento

O conhecimento do paciente sobre o medicamento será avaliado por meio do instrumento desenvolvido por García-Delgado e colaboradores (2009) e validado para o português do Brasil por Didone e colaboradores (2019). O instrumento será aplicado a todos os medicamentos prescritos.

Este instrumento possui 11 perguntas abertas divididas em quatro componentes. O primeiro, denominado processo de uso, é representado pelas perguntas 2, 3, 4 e 5, as quais investigam respectivamente o conhecimento sobre dose, frequência, duração do tratamento e forma de administração. O segundo, objetivo terapêutico, abrange as perguntas 1 e 9, as quais investigam respectivamente o conhecimento acerca da indicação e da efetividade. O terceiro, segurança, é composto pelas perguntas 6, 7, 8 e 10, as quais avaliam o conhecimento sobre precauções, reações adversas, contraindicações e interações respectivamente. O quarto, conservação, é representado pela pergunta 11, que investiga o conhecimento da conservação. Cada resposta é pontuada segundo sua concordância com a informação de referência. Respostas incorretas recebem -1; entrevistados que declaram verbal ou não verbalmente não saber a resposta recebem 0; respostas incompletas, isto é, aquelas que não permitem assegurar o uso correto e seguro do medicamento, recebem 1; respostas corretas, ou seja, aquelas que correspondem com exatidão às informações de referência, recebem 2. As perguntas têm um dos quatro pesos possíveis: 1,20 (perguntas 2 a 5), 1,10 (perguntas 1 e 9), 0,85 (perguntas 6, 7, 8 e 10) ou 0,60 (pergunta 11). Ao final, o conhecimento sobre medicamentos será representado numericamente pela média ponderada das notas e agrupado em quatro categorias: nenhum (0); insuficiente (0,60 a 1,26); suficiente (1,27 a 1,60); ótimo (1,61 a 2,00). Os resultados referentes ao conhecimento do paciente sobre o medicamento serão comparados antes e depois das intervenções farmacêuticas para verificar se a otimização da CF influenciou no melhor entendimento do paciente sobre seus medicamentos.

4.4.11.2.3. Desfechos clínicos

A classificação dos desfechos em saúde será baseada no modelo ECHO (econômico, clínico e humanístico) proposto por Kozma e colaboradores (1993). Assim, consideramos como resultado clínico qualquer alteração na saúde do paciente quando associada ao aumento da CF.

Os desfechos clínicos associados a condições de saúde que são fator de risco cardiovascular serão determinados pelo número de pacientes que atingirão as metas terapêuticas preconizada para o(s) parâmetro(s) clínico(s) referente(s) a cada condição clínica estabelecida como critério de inclusão. Os parâmetros, bem como as metas terapêuticas serão estabelecidas de acordo com Diretrizes e Protocolos Clínicos conforme segue abaixo:

- Hipertensão arterial sistêmica: pressão arterial (PA) <140/90mmHg para hipertensos estágio 1 e estágio 2 para pacientes com risco CV baixo e moderado e para hipertensos estágio 3; pressão arterial de <130/80mmHg para hipertensos estágios 1 e 2 com risco CV alto. Esse parâmetro será medido pelo farmacêutico do ambulatório que não está envolvido no estudo de maneira direta, por meio de um esfigmomanômetro devidamente calibrado, utilizando a técnica preconizada pela 7ª Diretriz da hipertensão (MALACHIAS *et al.*, 2016; PRÉCOMA *et al.*, 2019). O Anexo 07 mostra a tabela da 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão com metas a serem atingidas em conformidade com as características individuais.

- Diabetes *Mellitus*: glicemia plasmática de jejum (70 a 130mg/dL), glicemia plasmática pós-prandial (<160 mg/dL) e hemoglobina glicosilada (Hb1Ac) (<7%) (GOLBERT *et al.*, 2020). Serão aceitos exames laboratoriais recentes, oriundos de laboratórios reconhecidos no estado. A glicemia capilar, também será medida pelo farmacêutico do ambulatório por meio de um medidor digital calibrado.

- Dislipidemia: lipoproteína de baixa densidade (LDL) (<100 mg/dL), lipoproteína de alta densidade (HDL) (<60 mg/dL), colesterol total (<200 mg/dL) e triglicérides (<150 mg/dL) (FALUDI *et al.*, 2017). Serão aceitos exames laboratoriais recentes, oriundos de laboratórios reconhecidos no estado.

A redução média e o desvio padrão para cada parâmetro clínico nos pacientes dos dois grupos será determinada. Os resultados dos desfechos clínicos serão classificados em: controlado e não controlado. Os parâmetros clínicos avaliados em cada paciente estarão relacionados às condições que eles apresentarem dentre aquelas estabelecidas como critério de inclusão. Além disso, serão comparados antes e depois das intervenções farmacêuticas para verificar se a otimização da CF influenciou na melhora dos seus parâmetros clínicos.

- Adesão a farmacoterapia: processo ativo ou passivo pelo qual o paciente pode optar por não fazer uso do tratamento farmacológico ou em que o paciente pode esquecer de fazer

uso do medicamento por algum motivo) (HAYNES *et al.*, 2008; HO *et al.*, 2009; OLIVEIRA-FILHO *et al.*, 2014). Esta variável será avaliada por meio de dois métodos:

- método indireto, por meio do instrumento “*Brief Medication Questionnaire*”, que é dividido em três domínios quanto a barreiras relacionadas a adesão à farmacoterapia: regime, crenças e recordação (BEN *et al.*, 2012). Os pacientes serão classificados em: aderente (nenhuma resposta positiva), provável aderência (resposta positiva em um domínio), provável baixa adesão (resposta positiva em dois domínios) e baixa adesão (resposta positiva em três domínios).
- método direto: por meio de determinações plasmáticas para confirmar se realmente houve a ingestão dos medicamentos prescritos no tratamento dos idosos. Os medicamentos selecionados (Losartana potássica, Metformina, Sinvastatina) serão considerados marcadores biológicos de adesão ao tratamento. Para tanto, será empregada a cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas na etapa de análise e a extração líquido-líquido na etapa de preparo das amostras. Esse método é considerado “padrão ouro” na avaliação da adesão (DONGRE *et al.*, 2008; ELSEBAE; ZHUA, 2011; JACOBS *et al.*, 2011; LIU *et al.*, 2010; REZENDE *et al.*, 2006; SALEM *et al.*, 2005). A amostra de sangue será coletada e armazenada no laboratório do hospital estudado, por um farmacêutico da equipe do projeto. No final de cada dia, o farmacêutico encaminhará as amostras para o local onde a análise será realizada. A análise será realizada a partir das seguintes etapas: amostras de plasma; análises cromatográficas; procedimento de preparação da amostra e aplicação dos métodos na avaliação da adesão ao tratamento.

Os resultados referentes a adesão a farmacoterapia em ambos os métodos serão comparados antes e depois das intervenções farmacêuticas, para verificar se a otimização da CF influenciou na melhora da adesão a farmacoterapia.

4.4.11.2.4. Desfechos Humanísticos

Considera-se desfechos humanísticos os efeitos causados por uma intervenção, relatado pelo paciente (KOZMA *et al.*, 1993). Estes resultados serão avaliados por meio dos seguintes indicadores:

- Qualidade de vida: será determinada por meio do instrumento “*Medical Outcomes Study 36-item short-form health survey (SF-36)*” (CICONELLI *et al.*, 1997). Tal instrumento possui 36 itens divididos em oito domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. A qualidade de vida é determinada de acordo com uma pontuação que varia de zero e 100 pontos.

- Satisfação do paciente: será avaliado por meio do instrumento “*Pharmacy Services Questionnaire*” (CORRER *et al.*, 2009), que possui 20 itens sendo cada item julgado segundo uma escala *Likert* de cinco pontos em: 1-ruim, 2-regular, 3-bom, 4-muito bom e 5-excelente. O grau de satisfação será determinado de acordo com a soma da pontuação de cada item. Assim, o instrumento apresenta pontuação entre 20 e 100 pontos.

Os resultados referentes aos desfechos humanísticos serão comparados antes e depois das intervenções farmacêuticas, para verificar se a otimização da CF influenciou na qualidade de vida do paciente e na satisfação com os serviços prestados a ele.

4.4.11.2.5. Desfechos Econômicos

Os desfechos econômicos serão mensurados a partir da compra e fornecimento de medicamentos, atendimento emergencial, admissão hospitalar e consultas ambulatoriais. A estimativa dos custos será calculada por meio de indicadores obtidos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos (SIGTAP), medicamentos, órteses, próteses e materiais especiais do SUS, levando em consideração a perspectiva do SUS e a perspectiva do paciente. A perspectiva está relacionada à pessoa que paga (pagador) ou é responsável pelos custos que serão medidos e devem estar de acordo com o local e com a perspectiva adotada para o estudo (RASCATI, 2013).

O SIGTAP fornece os custos referentes a medicamentos, consultas ambulatoriais de diferentes especialidades e procedimentos realizados, seja a nível primário ou hospitalar. Para a perspectiva do SUS, a quantidade de medicamentos fornecidos, utilizados por ambos os grupos (controle e intervenção) será quantificada por meio de entrevistas durante as consultas. A redução do custo de fornecimento de medicamentos será levantada a partir da retirada de medicamentos desnecessários, redução de dose, e ou troca de medicamento por outro de menor custo. Esta será realizada em conjunto com o médico prescritor, somente se ele concordar e autorizar a intervenção. Os custos

referentes a consultas ambulatoriais, atendimento emergenciais ou admissão hospitalar durante os 12 meses, serão calculados entre os grupos controle e intervenção.

Quanto à perspectiva do paciente, os custos calculados serão referentes à aquisição de medicamentos, em caso de compra de medicamentos pelo próprio paciente. Se houver redução de custo a partir da otimização da CF, a diferença será calculada. O tempo de horizonte onde os custos serão analisados após a intervenção farmacêutica sobre a otimização da CF será de 12 meses, não sendo necessário calcular o desconto (correção dos valores, considerando a inflação). Os resultados referentes aos desfechos econômicos serão comparados antes e depois das intervenções farmacêuticas, para verificar se a otimização da CF influenciou na redução de custos pelo paciente.

4.4.12. Análise estatística

Os dados serão tabulados com dupla digitação e verificados com o “*validate*”, módulo do Programa *Epi-info*, versão 6.04 (WHO/CDC; Atlanta, GE, USA), para identificar eventuais inconsistências e serão analisados por meio do *software Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) para *Windows* (SPSS Inc; Chicago, IL, USA). As variáveis categóricas e contínuas serão representadas, respectivamente, por frequência e estatística descritiva (média, desvio padrão, valores mínimos, máximo, intervalo de confiança e mediana). O padrão de normalidade das variáveis contínuas será realizado por meio do teste de *Kolmogorov-Sminorv*. A fim de verificar os efeitos das intervenções farmacêuticas sobre a CF, serão realizados testes de comparação da CF com as variáveis do estudo, bem como teste de correlação entre o a CF e os desfechos secundários. Para tal, serão utilizados os seguintes testes estatísticos:

- Teste T pareado, Teste T não pareado, *Mann-Whitney* e *Wilcoxon*, respectivamente, para comparar as médias das variáveis contínuas paramétricas pareadas, paramétricas independentes, não-paramétricas independentes e não-paramétricas pareadas, antes e depois das intervenções.

- Correlação de *Pearson* e *Spearman*, respectivamente, para verificar a correlação entre variáveis contínuas paramétricas e não-paramétricas.

- O intervalo de confiança adotado será de 95% e nível de significância será de $p \leq 0,05$ para todos os testes estatísticos.

4.4.13. Aspectos éticos

Todos os idosos e os cuidadores/responsáveis concordantes em participar do estudo serão previamente esclarecidos quanto às metas e a natureza voluntária deste, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (CAAE: 76101417.5.0000.5546 e nº de parecer: 3.011.991) e será conduzido de acordo com a Resolução CNS nº 466/12 (Brasil, 2013). Aos participantes, será garantida a liberdade de participarem ou não, bem como de desistirem de participar em qualquer momento do estudo. Ademais, serão assegurados o sigilo dos dados e o anonimato na identificação dos participantes.

4.4.14. Exequibilidade

Este ensaio clínico possui a anuência do Chefe do setor de Farmácia Hospitalar e da Chefe da Unidade de Farmácia Clínica do hospital de ensino.

A equipe executora será composta por seis farmacêuticos pesquisadores do LEPFS, que serão responsáveis pelo suporte no treinamento dos responsáveis pela aplicação dos questionários e coleta de dados, intervenções farmacêuticas e análise de dados coletados. Participarão também três alunos de iniciação científica que serão responsáveis pela aplicação dos questionários de satisfação com o serviço prestado e pela coleta de dados sociodemográficos. Os farmacêuticos, estagiários e residentes do serviço de revisão da farmacoterapia do hospital de ensino; Prof. Dr. Roque Pacheco de Almeida (Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe – DME/HU/EBSERH/UFS), Prof. Dra. Amélia Maria Ribeiro de Jesus (DME/HU/EBSERH/UFS), Prof. Dr. José Augusto Soares Barreto Filho (DME/HU/EBSERH/UFS) e o Prof. Dr. Adriano Antunes de Souza Araújo (LEFT/UFS) serão colaboradores do ensaio clínico.

Este trabalho será realizado por meio de uma parceria entre LEPFS, o LEFT (Laboratório de Ensaio Farmacêuticos e Toxicidade) e o hospital de ensino. O projeto foi aprovado na CHAMADA MS/CNPq/FAPITEC/SE/SES – Nº 06/2018 PROGRAMA DE PESQUISA PARA O SUS: GESTÃO COMPARTILHADA EM SAÚDE –PPSUS SERGIPE 2017/2018



RESULTADOS

5. RESULTADOS

Os resultados desta Tese serão apresentados a seguir. A primeira etapa teve como produto o Artigo 01, intitulado: “*ARE CLINICAL OUTCOMES ASSOCIATED WITH MEDICATION REGIMEN COMPLEXITY? A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS*”, publicado no periódico científico “*Annals of Pharmacotherapy*”, que possui *Qualis A3* (ANEXO 08). A segunda etapa teve como produto o manuscrito 02, intitulado: “*AVALIAÇÃO DA COMPLEXIDADE DA FARMACOTERAPIA DE IDOSOS COM DOENÇAS CRÔNICAS QUE CONTRIBUEM PARA O RISCO CARDIOVASCULAR ATENDIDOS EM UM HOSPITAL DE ENSINO*” que está em processo de tradução e adequação as normas do periódico científico ao qual será submetido. A terceira etapa teve como produto o manuscrito 03, intitulado: “*PHARMACISTS’ INTERVENTIONS ON MEDICATION REGIMEN COMPLEXITY IN ELDERLY WITH CHRONIC DISEASES THAT CONTRIBUTE TO CARDIOVASCULAR RISK: A STUDY PROTOCOL FOR A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL*” submetido em fevereiro de 2022 ao periódico científico “*BMC Geriatric*”, que possui *Qualis A2*. É importante destacar que o manuscrito voltou para revisão como potencialmente aceitável em maio de 2022 (ANEXO 09), as correções foram realizadas e estamos aguardando o aceite pela revista. Os resultados de todas as etapas estão descritos a seguir.

5.1. Primeira Etapa

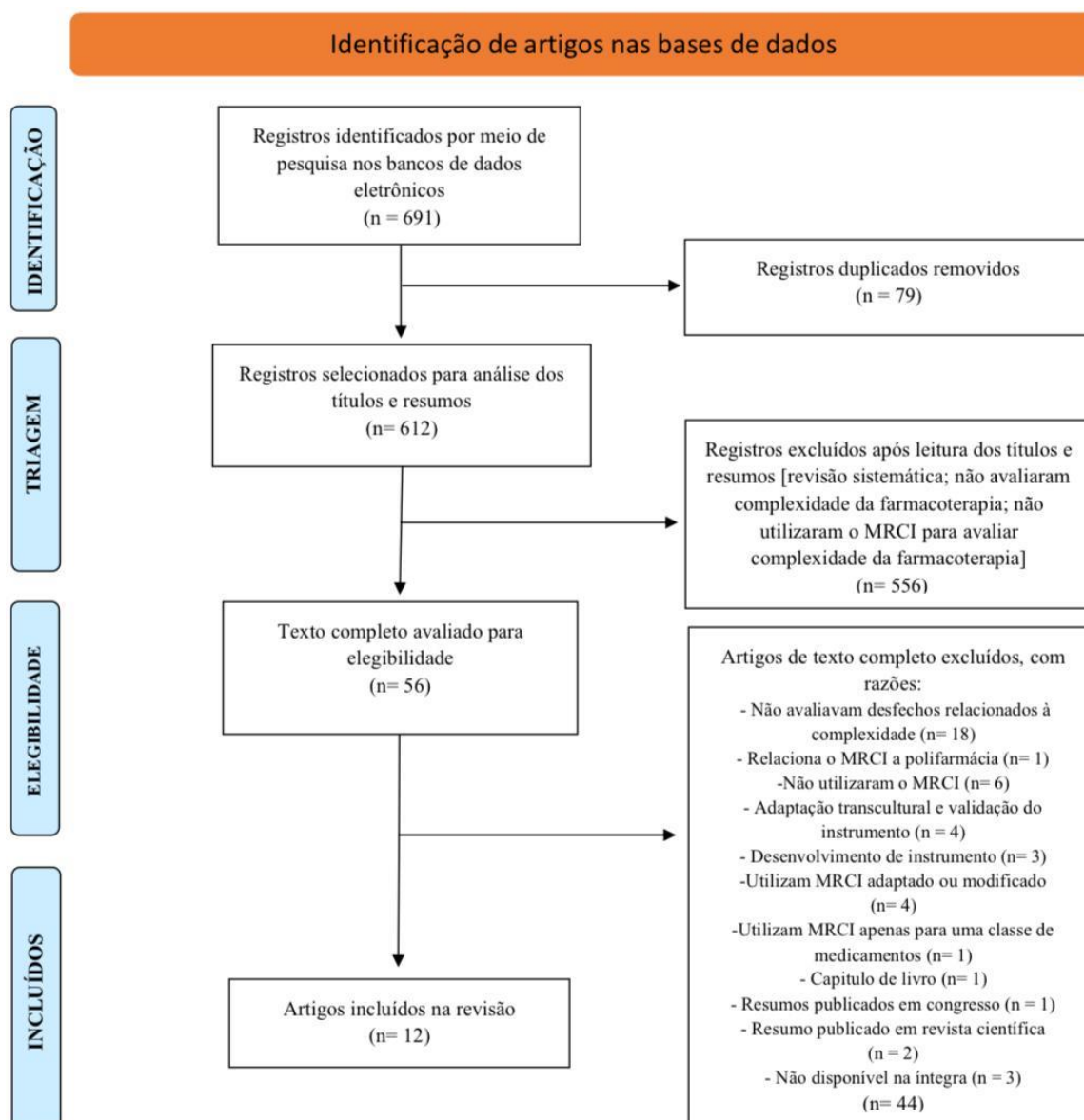
5.1.1. Seleção dos estudos

Um total de 691 artigos foram identificados a partir da busca inicial. Destes, 586 no *PubMed*, 54 no *Scopus*, 30 no *Embase*, dez no *Lilacs*, oito no *Web of Science* e três no *The Cochrane Library*. Dos artigos, 79 (11,4%) estavam indexados simultaneamente em dois ou mais bancos de dados. Após a exclusão dos artigos duplicados, a busca identificou 612 estudos publicados. Destes, 556 títulos e resumos foram excluídos, por não atenderem aos critérios de inclusão. Após a leitura dos títulos e resumos, 56 artigos foram considerados potencialmente relevantes para a análise dos textos completos. Destes, 44 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade, resultando em 12 estudos incluídos nesta revisão sistemática com meta-análise (ABOU-KARAM *et al.*, 2016; COLAVECCHIA *et al.*, 2017; KUO *et al.*, 2017; LALIC *et al.*, 2016; MANSUR

et al., 2012; SCHOONOVER *et al.*, 2014; WILLSON *et al.*, 2014; WIMMER *et al.*, 2014a; WIMMER *et al.*, 2014b; WIMMER *et al.*, 2016a; 41. WIMMER *et al.*, 2016b; YAM *et al.*, 2016).

As referências dos estudos incluídos após leitura na íntegra foram revisadas manualmente sendo que, não foram identificadas referências relevantes. O grau de concordância entre os dois avaliadores primários (V. A. C e K. S. S. R) indicou um acordo substancial entre os avaliadores, tanto para a triagem de títulos e resumos ($k_1 = 0,749$), quanto para os artigos avaliados na íntegra ($k_2 = 0,722$). Em todas as etapas, a intervenção de um terceiro avaliador (D. T. S) foi necessária para resolver as divergências entre os dois avaliadores primários. A Figura 02 ilustra o processo de seleção dos estudos e o número de artigos excluídos em cada etapa desta revisão sistemática. Os artigos lidos na íntegra que foram excluídos estão resumidos no APÊNDICE 02 com as razões para a devida exclusão.

Figura 02. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.



5.1.2. Características dos estudos

Os estudos incluídos nesta revisão totalizam uma população de 10.713 pacientes, o número de pacientes nos estudos analisados variou de 163 (WIMMER *et al.*, 2014a; WIMMER *et al.*, 2014b) a 3.348 (WIMMER *et al.*, 2016a; WIMMER *et al.*, 2016b). A média de idade dos participantes variou de 68 ($\pm 1,5$) (ABOU-KARAM *et al.*, 2016) a 85,2 ($\pm 6,4$) (WIMMER *et al.*, 2014a) anos de idade. No que se refere ao sexo, a maioria dos estudos (oito estudos) tiveram prevalência do sexo feminino que variou de 55,2% (WIMMER *et al.*, 2014a) a 78% (LALIC *et al.*, 2016).

Seis estudos foram específicos para idosos com idade >60 anos (LALIC *et al.*, 2016; MANSUR *et al.*, 2012; WIMMER *et al.*, 2014a; WIMMER *et al.*, 2014b; WIMMER *et al.*, 2016a; WIMMER *et al.*, 2016b). Embora os outros estudos não fossem específicos para a população idosa, a média de idade entre os participantes de cinco estudos foi maior que 60 anos, variando de 62 anos a 74 anos (ABOU-KARAM *et al.*, 2016; COLAVECCHIA *et al.*, 2017; KUO *et al.*, 2017; SCHOONOVER *et al.*, 2014; YAM *et al.*, 2016). Em apenas um estudo a idade média dos participantes era menor que 60 anos (WILLSON *et al.*, 2014).

Todos os estudos foram publicados em inglês, em quatro continentes: América, Ásia, Europa e Oceania. O maior número de estudos foi realizado na América (cinco estudos, 42%), todos nos Estados Unidos (ABOU-KARAM *et al.*, 2016; COLAVECCHIA *et al.*, 2017; KUO *et al.*, 2017; SCHOONOVER *et al.*, 2014; YAM *et al.*, 2016) e Oceania (três estudos, 25%), todos na Austrália (LALIC *et al.*, 2016; WIMMER *et al.*, 2014a; WIMMER *et al.*, 2014b).

Seis estudos foram realizados em hospitais (ABOU-KARAM *et al.*, 2016; MANSUR *et al.*, 2012; SCHOONOVER *et al.*, 2014; WILLSON *et al.*, 2014; WIMMER *et al.*, 2014a; WIMMER *et al.*, 2014b), três em instituições de longa permanência para idosos (LALIC *et al.*, 2016; WIMMER *et al.*, 2016a; WIMMER *et al.*, 2016b) e dois em ambulatórios (KUO *et al.*, 2017; YAM *et al.*, 2016). Apenas o estudo de Colavecchia e colaboradores (2017) não reportou claramente na metodologia o local de prática (COLAVECCHIA *et al.*, 2017). A Tabela 01 resume as características dos estudos incluídos nesta revisão.

Tabela 01. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo	País	Local do estudo	Amostra	Coleta para avaliação do MRCI	Idade / Sexo dos pacientes	Características dos pacientes	Delineamento do estudo	Duração do estudo
Abou-Karam <i>et al.</i> , 2016	EUA	Três hospitais comunitários	756 pacientes (655 não-readmitidos; 101 readmitidos)	Prontuário médico eletrônico e lista de medicamentos de alta	≥18 anos; média: 69 anos; DP ±16.3 / 51,98% eram homens	Pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, pneumonia ou doença pulmonar obstrutiva crônica	Caso-controle	24 meses
Colavecchia <i>et al.</i> , 2016	EUA	Não está claro	1.452 pacientes (81 readmitidos; 1371 não-readmitidos)	Registro de saúde eletrônico	≥18 anos; média: 68 anos; DP ±15 / 57,85% eram homens	Pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca	Coorte	35 meses
Kuo <i>et al.</i> , 2016	EUA	Ambulatório de uma clínica de transplante de fígado	181 pacientes	Registro de saúde eletrônica	≥ 18 anos; média de idade 62; min. 56; máx. 65 anos) / 67% eram homens	Pacientes de fala inglesa com doença hepática terminal listados para transplante de fígado	Coorte	Sete meses
Lalic <i>et al.</i> , 2016a	Austrália	Seis Instituições de longa permanência para idosos	383 residentes	Formulário de coleta de dados padronizado e prontuários médicos eletrônicos	≥ 65 anos; mediana de idade 88 anos, IQR: 84-92/ 78% eram mulheres	Idosos	Coorte	12 meses

*Avaliação dos revisores quanto ao delineamento de estudo para realização da análise crítica e análise da qualidade dos estudos que não relataram.; EAM: Evento adverso a medicamento; DP: Desvio padrão; IQR: Intervalo interquartil

Tabela 01. (Continuação) - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo	País	Local do estudo	Amostra	Coleta para avaliação do MRCI	Idade / Sexo dos pacientes	Características dos pacientes	Delineamento do estudo	Duração do estudo
Mansur <i>et al.</i> , 2012	Israel	Hospital	212 pacientes	Entrevistas com pacientes e médicos	≥ 65 anos; média de idade 81,1; DP ±7,1; min. 66; máx. 103 anos/ 61,8% eram mulheres	Idosos hospitalizados	Coorte	12 months
Schoonover <i>et al.</i> , 2014	EUA	Hospitais e serviço de <i>home care</i> após a alta hospitalar	213 pacientes	Lista de medicamento de alta e a lista de medicamentos desenvolvidos para uso na casa do paciente	≥ 50 anos média e erro padrão dos grupos: sem EAM: 74,06 anos; 1,94 com EAM: 70,85 anos; 0,71/ 68% eram mulheres	Pacientes em alta do hospital para cuidados domiciliares, com doença vascular periférica, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, diabetes, hiperlipidemia, doença ortopédica grave e / ou doença pulmonar obstrutiva crônica	(Não relatou) Coorte*	Não relatou
Willson <i>et al.</i> , 2014	Não relatou	quatro Hospitais urbanos de cuidados agudos	320 pacientes (92 readmitidos; 228 não-readmitidos)	Lista de medicamentos de admissão e na alta	Média e DP dos grupos: readmitidos: 50,29 anos; ±17,21 e não-readmitidos: 49,39 anos; ±17,46/ 58,5% eram mulheres	Pacientes readmitidos com diagnóstico de EAM	Caso-controle	11 meses

*Avaliação dos revisores quanto ao delineamento de estudo para realização da análise crítica e análise da qualidade dos estudos que não relataram.; EAM: Evento adverso a medicamento; DP: Desvio padrão; IQR: Intervalo interquartil

Tabela 01. (Continuação) - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo	País	Local do estudo	Amostra	Coleta para avaliação do MRCI	Idade / Sexo dos pacientes	Características dos pacientes	Delineamento do estudo	Duração do estudo
Wimmer <i>et al.</i> , 2014a	Austrália	Hospital: unidade geriátrica	163 pacientes (99 readmitidos; 64 não-readmitidos)	Sistema de Informações Clínicas	≥ 70 anos; média e DP dos grupos: readmitidos: 84,9 anos; ±6,20 e não-readmitidos: 85,6 anos; ±16,74/ 72,4% eram mulheres	Idosos admitidos no hospital	Coorte	14 meses
Wimmer <i>et al.</i> , 2014b	Austrália	Hospital: unidade geriátrica	163 pacientes	Sistema de Informações Clínicas	≥70 anos; média de idade 85,2; DP ±6,4; min. 71; máx. 101 anos/ 55,2% eram mulheres	Idosos admitidos no hospital	Coorte	14 meses
Wimmer <i>et al.</i> , 2016a	Suécia	Instituições de longa permanência para idosos e ambientes domésticos	3.348 pacientes (1,125 hospitalizados ; 2.223 não-hospitalizados)	Entrevista com paciente, registro médico, medicamentos prescritos e não prescritos.	≥60 anos; média e IQR dos grupos: hospitalizados 81 anos; 72-90 e não hospitalizados 72 anos; 61-79/ 64,8% eram mulheres	Idosos que participaram do estudo nacional Sueco sobre envelhecimento e cuidados em Kungsholmen na Suécia	Coorte	36 meses

*Avaliação dos revisores quanto ao delineamento de estudo para realização da análise crítica e análise da qualidade dos estudos que não relataram.; EAM: Evento adverso a medicamento; DP: Desvio padrão; IQR: Intervalo interquartil

Tabela 01. (Continuação) - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo	País	Local do estudo	Amostra	Coleta para avaliação do MRCI	Idade / Sexo dos pacientes	Características dos pacientes	Delineamento do estudo	Duração do estudo
Wimmer <i>et al.</i> , 2016b	Suécia	Instituições de longa permanência para idosos e ambientes domésticos	3.348 pacientes	Entrevista com paciente, registro médico, medicamentos prescritos e não prescritos.	≥60 anos; média de idade 72 anos; IQR 66-84/64,8% eram mulheres	Idosos que participaram do estudo nacional Sueco sobre envelhecimento e cuidados em Kungsholmen na Suécia	Coorte	36 meses
Yam <i>et al.</i> , 2015	EUA	Ambulatório de cardiomiopatia	174 pacientes	Registros eletrônicos de medicamento ambulatorial de admissão e alta, e medicamentos obtidos em farmácias	Média de idade 71,2; DP ±11,9/ 96,6% eram homens	Pacientes com insuficiência cardíaca	Coorte	12 meses

*Avaliação dos revisores quanto ao delineamento de estudo para realização da análise crítica e análise da qualidade dos estudos que não relataram.; EAM: Evento adverso a medicamento; DP: Desvio padrão; IQR: Intervalo interquartil

5.1.3. Desfechos clínicos associados a Complexidade da Farmacoterapia e pontos de corte para o MRCI

Foram identificados nos estudos cinco desfechos clínicos relacionados à CF: readmissão hospitalar, adesão a farmacoterapia, hospitalização, destino de alta hospitalar e mortalidade.

Quatro estudos de coorte investigaram a associação da CF com a readmissão hospitalar (COLAVECCHIA *et al.*, 2017; SCHOONOVER *et al.*, 2014; WIMMER *et al.*, 2014a; YAM *et al.*, 2016). Desses, dois estudos mostraram que a CF estava associada a readmissões hospitalares não planejadas de 30 dias (COLAVECCHIA *et al.*, 2017; SCHOONOVER *et al.*, 2014). Dois estudos de caso-controle identificaram que os pacientes readmitidos tinham pontuações de MRCI mais altas do que o grupo de pacientes não readmitidos (ABOU-KARAM *et al.*, 2016; WILLSON *et al.*, 2014).

Em relação ao desfecho adesão à farmacoterapia, dois estudos de coorte utilizou medida que se baseia no autorrelato dos pacientes (MANSUR *et al.*, 2012) e escala de adesão ao medicamento de Morisky (KUO *et al.*, 2017) respectivamente, e mostraram uma associação significativa entre a CF e baixa adesão a farmacoterapia (KUO *et al.*, 2017; MANSUR *et al.*, 2012).

No que se refere ao desfecho hospitalização, dois estudos de coorte investigaram a associação entre a CF e a hospitalização, ambos descobriram que pacientes com alto MRCI tinham maior risco de serem hospitalizados (LALIC *et al.*, 2016; WIMMER *et al.*, 2016a). Um estudo mostrou que a CF não estava associada ao destino da alta hospitalar (WIMMER *et al.*, 2014b) e outro estudo mostrou que o MRCI estava associado à mortalidade (WIMMER *et al.*, 2016b).

Dos 12 estudos analisados nesta revisão sistemática, seis não utilizaram ponto de corte para CF, usaram o MRCI como uma variável contínua (ABOU-KARAM *et al.*, 2016; LALIC *et al.*, 2016; MANSUR *et al.*, 2012; WIMMER *et al.*, 2014a; WIMMER *et al.*, 2016a; WIMMER *et al.*, 2016b). Cinco estudos categorizaram os dados estabelecendo um ponto de corte para o MRCI por meio da dicotomização dos valores para alta e baixa complexidade (COLAVECCHIA *et al.*, 2017; KUO *et al.*, 2017; SCHOONOVER *et al.*, 2014; WILLSON *et al.*, 2014; WIMMER *et al.*, 2014b). Apenas um estudo não deixou claro o ponto de corte utilizado (YAM *et al.*, 2016).

Dentre os estudos que utilizaram o MRCI como variável contínua, quatro destacaram que o MRCI foi analisado como variável contínua dividida por 10 (LALIC *et*

al., 2016; WIMMER *et al.*, 2014a; WIMMER *et al.*, 2016a; WIMMER *et al.*, 2016b). Em relação aos estudos que estabeleceram um ponto de corte para o MRCI, dois estudos dicotomizaram os dados com base na média do MRCI, onde pacientes com MRCI acima da média tinham alta CF e pacientes com MRCI abaixo da média tinham baixa CF (KUO *et al.*, 2017; SCHOONOVER *et al.*, 2014). Um estudo dicotomizou o MRCI, onde MRCI ≥ 15 significava alta CF e MRCI < 15 significava baixa CF (COLAVECCHIA *et al.*, 2017). Um estudo usou a análise de quartis e definiu um MRCI > 35 como alto, representado como o quartil mais alto do CF em seu estudo (WIMMER *et al.*, 2014b). Outro estudo usou a curva ROC que classificou o MRCI ≥ 8 como alto e MRCI < 8 como baixo (WILLSON *et al.*, 2014). Os desfechos clínicos e os principais resultados dos estudos estão descritos na Tabela 02.

5.1.4. Avaliação da Qualidade dos Estudos

No que concerne a avaliação da qualidade metodológica dos artigos incluídos, o número médio de estrelas foi de seis (variação de 4-8), sendo que a maioria dos estudos pontuaram seis ou mais estrelas, indicando boa qualidade metodológica (ABOU-KARAM *et al.*, 2016; COLAVECCHIA *et al.*, 2017; KUO *et al.*, 2017; MANSUR *et al.*, 2012; SCHOONOVER *et al.*, 2014; WIMMER *et al.*, 2014a; WIMMER *et al.*, 2014b; WIMMER *et al.*, 2016a; WIMMER *et al.*, 2016b). Os resultados da avaliação da qualidade dos estudos de caso controle e coorte, estão apresentados nas Tabelas 03 e 04, respectivamente.

Tabela 02. Desfechos clínicos associados à Complexidade da Farmacoterapia, medida pelo MRCI

Estudo	Resultados clínicos avaliados	Houve associação do desfecho com a complexidade da farmacoterapia? Qual?	Ponto de corte para o MRCI
Abou-Karam <i>et al.</i> , 2016	Readmissão hospitalar	SIM O MRCI foi maior em pacientes que foram readmitidos (30,8 pontos) do que aqueles que não foram readmitidos em 30 dias (26,3 pontos) $p < 0,01$. No entanto, depois de controlar os dados demográficos e outras covariáveis do paciente, o MRCI não afetou significativamente as chances de readmissão (OR: 0,99; IC 95%: 0,97-1,01)	O estudo usou o MRCI como uma variável contínua
Colavecchia <i>et al.</i> , 2016	Readmissão hospitalar	SIM Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e $MRCI > 15$ eram mais propensos a serem readmitidos 30 dias após à alta em comparação aos pacientes com $MRCI < 15$ (OR: 1,62; IC 95%: 1,01-2,59; $p = 0,047$)	Um ponto de corte de 15 pontos para o MRCI foi usado para dicotomizar a pontuação com base na literatura publicada anteriormente, ligando o MRCI às readmissões. $MRCI \geq 15 \rightarrow$ alta complexidade da farmacoterapia $MRCI < 15 \rightarrow$ baixa complexidade da farmacoterapia
Kuo <i>et al.</i> , 2016	Adesão à farmacoterapia	SIM O MRCI foi associado à não adesão à farmacoterapia. Em comparação com os pacientes que relataram alta adesão à farmacoterapia, os pacientes com baixa adesão apresentaram maior complexidade da farmacoterapia pelo escore MRCI (20 vs. 17, $p = 0,02$). O MRCI foi significativamente associado à não adesão (OR: 1,04; IC 95%: 1,00-1,08; $p = 0,03$). Cada aumento de unidade no número de medicamentos foi associado à um aumento de 14% nas chances de não adesão à farmacoterapia	O estudo usou a mediana MRCI $MRCI > 19 \rightarrow$ alta complexidade da farmacoterapia $MRCI < 19 \rightarrow$ baixa complexidade da farmacoterapia

MMSE: Mini exame do estado mental; MRCI: *Medication Regimen Complexity Index*; IC: Intervalo de confiança; OR: *Odds Ratio*; HR: *Hazard Ratio*; RR: Risco Relativo

Tabela 02. (Continuação) - Desfechos clínicos associados a Complexidade da Farmacoterapia, medida pelo MRCI

Estudo	Resultados clínicos avaliados	Houve associação do desfecho com a complexidade da farmacoterapia? Qual?	Ponto de corte para o MRCI
Lalic <i>et al.</i> , 2016	Hospitalização	SIM O MRCI foi associado a um risco aumentado de hospitalização. Os pacientes hospitalizados tinham farmacoterapia mais complexas (47,5 vs 43; $p < 0,01$) do que os pacientes que não foram hospitalizados durante o acompanhamento. Um aumento de 10 unidades no MRCI foi associado a um aumento de 17% na taxa de hospitalização em qualquer momento durante o acompanhamento (HR: 1,17; IC 95%: 1,06-1,29; $p = 0,002$)	O MRCI foi analisado como uma variável contínua dividida por 10 porque foi considerado mais clinicamente significativo do que um aumento de 1 unidade no MRCI
Mansur <i>et al.</i> , 2012	Adesão à farmacoterapia	SIM O MRCI demonstrou ter uma capacidade preditiva significativa ($p < 0,0001$) de não adesão a pelo menos um medicamento um mês após à alta (OR: 1,05; IC 95%: 1,01-1,08)	O estudo usou o MRCI como uma variável contínua
Schoonover <i>et al.</i> , 2014	Readmissão hospitalar	SIM A chance de ter uma readmissão hospitalar não planejada de 30 dias foi 5,45 vezes maior para pacientes na alta com um escore MRCI de 22 pontos ou mais (IC 95%: 1,22-24,36; $p = 0,026$). No entanto, a probabilidade de experimentar uma readmissão não planejada de 30 dias não foi significativa em pacientes domiciliar com MRCI ≥ 15 ($p = 0,267$)	A média foi usada como ponto de corte. Pacientes com pontuação MRCI de 22 ou mais foram classificados no grupo de MRCI alto MRCI $\geq 22 \rightarrow$ alta complexidade da farmacoterapia MRCI $< 22 \rightarrow$ baixa complexidade da farmacoterapia

MMSE: Mini exame do estado mental; MRCI: *Medication Regimen Complexity Index*; IC: Intervalo de confiança; OR: *Odds Ratio*; HR: *Hazard Ratio*; RR: Risco Relativo

Tabela 02. (Continuação) - Desfechos clínicos associados a Complexidade da Farmacoterapia, medida pelo MRCI

Estudo	Resultados clínicos avaliados	Houve associação do desfecho com a complexidade da farmacoterapia? Qual?	Ponto de corte para o MRCI
Willson <i>et al.</i> , 2014	Readmissão hospitalar	SIM O MRCI foi significativo para o grupo que eventualmente experimentaria uma revisita do que para o grupo sem revisita ($p < 0,001$). Pacientes com uma pontuação MRCI na admissão ≥ 8 tinham mais de 2 vezes mais chances de serem submetidos a uma readmissão hospitalar (OR: 2,57; IC 95%: 1,40-4,70)	O estudo usou curvas ROC para obter uma pontuação de corte para o MRCI. A pontuação de corte identificada foi usada para criar uma variável binária que classificou as pontuações do MRCI como iguais ou acima da pontuação de corte versus abaixo da pontuação de corte MRCI $\geq 8 \rightarrow$ alta complexidade da farmacoterapia MRCI $< 8 \rightarrow$ baixa complexidade da farmacoterapia
Wimmer <i>et al.</i> , 2014a	Readmissão hospitalar	NÃO Ao ajustar para idade, sexo, atividades da vida diária, depressão, comorbidade, estado cognitivo e destino de alta, o MRCI não foi associado à readmissão (HR: 1,01; IC 95%: 0,81-1,26)	A pontuação total do MRCI foi dividida por 10 e analisada como uma variável contínua
Wimmer <i>et al.</i> , 2014b	Destino de alta hospitalar	NÃO Após o ajuste para idade, sexo, comorbidade e atividades da vida diária, ter uma alta complexidade da farmacoterapia (MRCI > 35) foi inversamente associado à alta diretamente para casa (RR: 0,39; IC 95%: 0,20-0,73), quando o MRCI foi analisado como uma variável contínua em etapas de 10 unidades	O estudo definiu um MRCI alto como > 35 porque isso representa o quartil mais alto de complexidade da farmacoterapia em sua coorte MRCI $> 35 \rightarrow$ alta complexidade da farmacoterapia MRCI $< 35 \rightarrow$ baixa complexidade da farmacoterapia

MMSE: Mini exame do estado mental; MRCI: *Medication Regimen Complexity Index*; IC: Intervalo de confiança; OR: *Odds Ratio*; HR: *Hazard Ratio*; RR: Risco Relativo

Tabela 02. (Continuação) - Desfechos clínicos associados a Complexidade da Farmacoterapia, medida pelo MRCI

Estudo	Resultados clínicos avaliados	Houve associação do desfecho com a complexidade da farmacoterapia? Qual?	Ponto de corte para o MRCI
Wimmer <i>et al.</i> , 2016a	Hospitalização	SIM A complexidade da farmacoterapia foi associada a hospitalizações não planejadas (HR: 1,22; IC 95%: 1,14-1,34). Em análises ajustadas, a complexidade da farmacoterapia dos participantes que moram em casa foi associada à hospitalização não planejada (HR: 1,21; IC 95%: 1,12-1,32). A complexidade da farmacoterapia teve sensibilidade e especificidade para prever hospitalizações não planejadas (área sob a curva 0,641). No entanto, em análises ajustadas para participantes que vivem em um ambiente fora de casa, a complexidade da farmacoterapia não foi associada à hospitalização não planejada (HR: 1,12; IC 95%: 0,80-1,58)	O MRCI foi analisado como variável contínua em décimos (MRCI contínuo dividido por 10)
Wimmer <i>et al.</i> , 2016b	Mortalidade	SIM A complexidade da farmacoterapia foi associada à mortalidade nas análises não ajustadas (HR: 1,61; IC 95%: 1,51-1,72) e ajustadas (HR: 1,12; IC 95%: 1,01-1,25) (p <0,01). Nas subanálises, quando a amostra do estudo foi estratificada por sexo, houve uma associação ajustada entre MRCI e todas as causas de mortalidade para homens (HR: 1,38; IC 95%: 1,11-1,72), quando a amostra do estudo foi estratificada por idade, houve uma associação entre a complexidade da farmacoterapia e mortalidade para pacientes ≤80 anos (HR: 1,27; IC 95%: 1,03-1,57)	O MRCI foi analisado como uma variável contínua dividida por 10 porque um aumento de 1 unidade no índice de complexidade foi julgado como não sendo clinicamente relevante

MMSE: Mini exame do estado mental; MRCI: *Medication Regimen Complexity Index*; IC: Intervalo de confiança; OR: *Odds Ratio*; HR: *Hazard Ratio*; RR: Risco Relativo

Tabela 02. (Continuação) - Desfechos clínicos associados a Complexidade da Farmacoterapia, medida pelo MRCI

Estudo	Resultados clínicos avaliados	Houve associação do desfecho com a complexidade da farmacoterapia? Qual?	Ponto de corte para o MRCI
Yam <i>et al.</i> , 2015	Readmissão hospitalar	NÃO O aumento de cada unidade no escore MRCI da admissão à alta foi associado à probabilidade de readmissão hospitalar de 4% (OR: 0,955, IC 95%: 0,911-1,001). No entanto, esse achado não atingiu significância estatística (p = 0,058)	Não está claro (Embora o artigo não tenha deixado claro o ponto de corte do MRCI, os autores desta revisão acreditam que o estudo usou o MRCI como uma variável contínua)

MMSE: Mini exame do estado mental; MRCI: *Medication Regimen Complexity Index*; IC: Intervalo de confiança; OR: *Odds Ratio*; HR: *Hazard Ratio*; RR: Risco Relativo

Tabela 03. Avaliação da qualidade dos estudos de coorte por meio da ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS).

Author	Delineamento do estudo	Seleção			Comparabilidade			Resultados		Pontuação
		Representatividade da coorte exposta	Seleção da coorte não exposta	Determinação da exposição	Demonstração de que o resultado de interesse não estava presente no início do estudo	Baseado em delineamento ou análise	Avaliação dos resultados	O acompanhamento foi bastante longo para que os resultados ocorressem	Adequação ao acompanhamento das coortes	
*Colavecchia <i>et al.</i> , 2016	Coorte	*	*	*	*	*	*	*	*	8
*Kuo <i>et al.</i> , 2016	Coorte	*	*	*	-	**	*	-	-	6
Lalic <i>et al.</i> , 2016	Coorte	*	*	Não está claro	-	*	*	*	-	5
*Mansur <i>et al.</i> , 2012	Coorte	Não está claro	*	*	*	**	*	*	-	7

* Os estudos que pontuaram ≥ 6 estrelas, foram considerados de boa qualidade

Tabela 03. (Continuação) - Avaliação da qualidade dos estudos de coorte por meio a ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS).

Author	Delineamento do estudo	Seleção			Comparabilidade		Resultados			Pontuação
		Representatividade da coorte exposta	Seleção da coorte não exposta	Determinação da exposição	Demonstração de que o resultado de interesse não estava presente no início do estudo	Baseado em delineamento ou análise	Avaliação dos resultados	O acompanhamento foi bastante longo para que os resultados ocorressem	Adequação ao acompanhamento das coortes	
*Schoonover <i>et al.</i> , 2014	Coorte	*	*	*	-	*	*	-	*	6
*Wimmer <i>et al.</i> , 2014a	Coorte	*	*	*	-	*	*	-	*	6
*Wimmer <i>et al.</i> , 2014b	Coorte	*	*	*	-	*	*	*	*	7
*Wimmer <i>et al.</i> , 2016a	Coorte	*	*	*	Não está claro	**	-	*	-	6

* Os estudos que pontuaram ≥ 6 estrelas, foram considerados de boa qualidade

Tabela 03. (Continuação) - Avaliação da qualidade dos estudos de coorte por meio da ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS).

Author	Delineamento do estudo	Seleção			Comparabilidade		Resultados			Pontuação
		Representatividade da coorte exposta	Seleção da coorte não exposta	Determinação da exposição	Demonstração de que o resultado de interesse não estava presente no início do estudo	Baseado em delineamento ou análise	Avaliação dos resultados	O acompanhamento foi bastante longo para que os resultados ocorressem	Adequação ao acompanhamento das coortes	
*Wimmer <i>et al.</i> , 2016b	Coorte	*	*	*	Não está claro	*	*	*	-	6
Yam <i>et al.</i> , 2016	Coorte	Não está claro	*	*	Não está claro	*	Não está claro	*	-	4

* Os estudos que pontuaram ≥ 6 estrelas, foram considerados de boa qualidade

Tabela 04. Avaliação da qualidade dos estudos caso-controle por meio da ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS).

Tabela 04. Avaliação da qualidade dos estudos caso-controle por meio da ferramenta Newcastle Ottawa Scale (NOS).										
Autor	Delineamento do estudo	Seleção				Comparabilidade		Resultados		Pontuação
		Definição de caso adequada	Representatividade dos casos	Seleção de controles	Definição de controles	Baseado em delineamento ou análise	Determinação da exposição	O mesmo método de verificação para casos e controles	Taxa de não resposta	
*Abou-Karam <i>et al.</i> , 2016 ³¹	Caso-controle	*	*	*	-	**	*	*	*	8
Willson <i>et al.</i> , 2014 ³⁷	Caso-controle	*	*	Não está claro	Não está claro	*	*	*	Não está claro	5

* Os estudos que pontuaram ≥ 6 estrelas, foram considerados de boa qualidade

5.1.5. Análise de Dados

Foram realizadas duas meta-análises para cada desfecho clínico: adesão a farmacoterapia, primeira hospitalização e readmissão hospitalar. Análises de sensibilidade mostrou que o OR permaneceu estável, indicando que nossos resultados não foram conduzidos por nenhum estudo único.

No que se refere ao desfecho adesão à farmacoterapia, dois estudos de coorte analisaram a adesão à farmacoterapia como resultado de interesse com base em dados contínuos e ajustados para MRCI, e os efeitos combinados foram calculados usando DMP e OR, respectivamente (KUO *et al.*, 2017; MANSUR *et al.*, 2012). Esses estudos usaram análise ajustada para todos os fatores estatisticamente associados à baixa adesão à farmacoterapia (KUO *et al.*, 2017) e análise ajustada para o número de medicamentos na alta (MANSUR *et al.*, 2012). Para meta-análise de medidas contínuas, os pacientes que não apresentavam adesão à farmacoterapia tiveram um escore MRCI mais alto em comparação com pacientes que apresentavam adesão à farmacoterapia (DMP = 5,64, IC 95% = 3,59 a 7,68, $I^2 = 24\%$; Figura 03 A). Na meta-análise ajustada, houve associação entre alto MRCI e não adesão à farmacoterapia (OR ajustado = 1,05, IC 95% = 1,02 a 1,07, $I^2 = 0\%$; Figura 03 B). Em ambos os casos, os resultados foram considerados estatisticamente significativos.

Figura 03 A. Meta-análise de medida contínua para variável adesão à farmacoterapia.

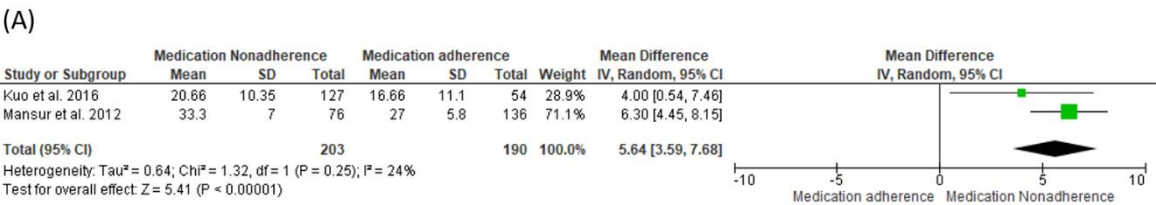
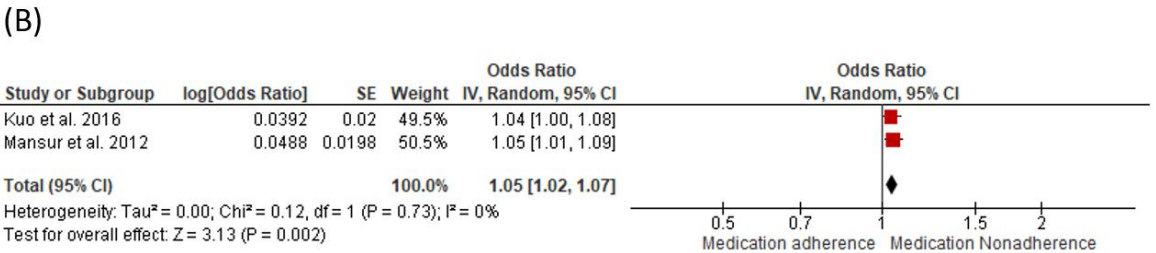


Figura 03 B. Meta-análise de medida ajustada para variável adesão à farmacoterapia.



Com relação ao desfecho primeira hospitalização, dois estudos de coorte analisaram a hospitalização como desfecho de interesse com base em dados contínuos e ajustados para MRCI, e os efeitos combinados foram calculados usando DMP e HR, respectivamente (LALIC *et al.*, 2016; WIMMER *et al.*, 2016a). Esses estudos usaram análises ajustadas para potenciais fatores de confusão associados à hospitalização não planejada em estudos anteriores. Para meta-análise de medidas contínuas, os pacientes com primeira hospitalização tiveram um escore MRCI mais alto em comparação com pacientes não hospitalizados (DMP = 4,50, IC de 95% = 3,79 a 5,21, $I^2 = 0\%$; Figura 04 A). Na meta-análise ajustada, houve uma associação entre um alto MRCI e a primeira hospitalização (HR = 1,20, IC 95% = 1,14-1,27, $I^2 = 0\%$; Figura 04 B). Em ambos os casos, os resultados foram considerados estatisticamente significativos.

Figura 04 A. Meta-análise de medida contínua para variável hospitalização.

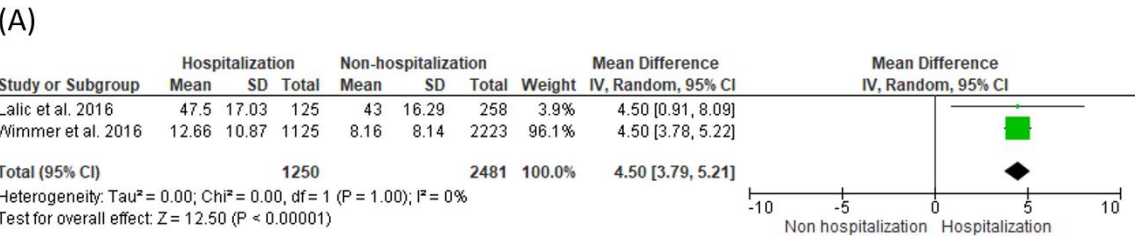
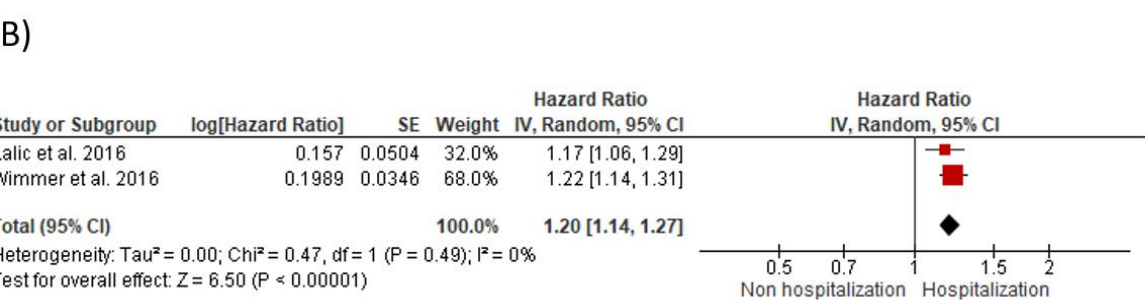


Figura 04 B. Meta-análise de medida ajustada para variável hospitalização.

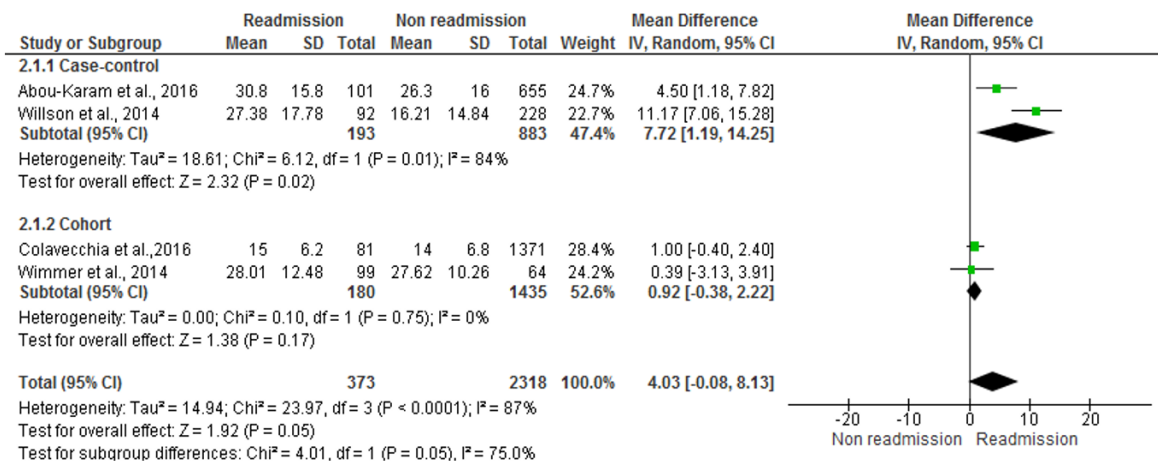


No que se refere ao desfecho readmissão hospitalar, dois estudos de caso-controle (ABOU-KARAM *et al.*, 2016; WILLSON *et al.*, 2014) e dois estudos de coorte (COLAVECCHIA *et al.*, 2017; WIMMER *et al.*, 2014a) forneceram dados contínuos para MRCI, com efeitos combinados sendo medidos pelo DMP. Não foram encontradas diferenças no MRCI comparando pacientes readmitidos e não readmitidos (DMP = 4,03; IC 95% = -0,08 a 8,13). Além disso, uma alta heterogeneidade entre os estudos foi observada ($I^2 = 87\%$). No que se refere a análise de subgrupo em estudos de caso-controle, os pacientes readmitidos

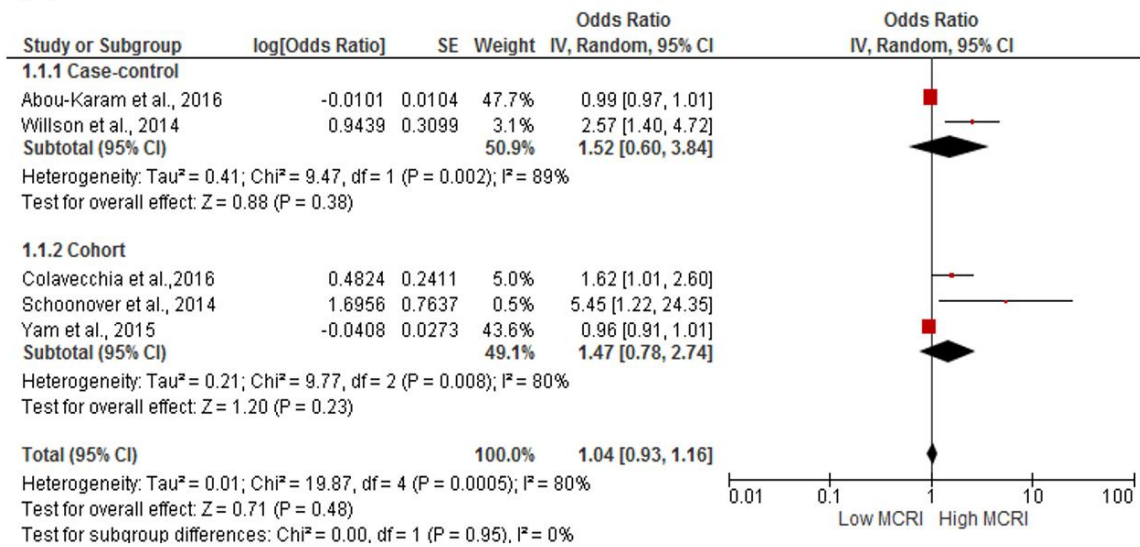
tiveram um maior MRCI em comparação com os pacientes não readmitidos (DMP = 7,72; IC de 95% = 1,19 a 14,25; $I^2 = 84\%$). Esses resultados foram considerados estatisticamente significativos. Já nos estudos de coorte, não foram encontradas diferenças por agrupamento (DMP = 0,92; IC 95% = -0,38 a 2,22; $I^2 = 0\%$). Esses resultados não foram estatisticamente significativos (Figura 05 A).

Figura 05 A. Meta-análise de medida contínua para variável readmissão hospitalar.

(A)



Ainda em análise, dois estudos de caso-controle (ABOU-KARAM *et al.*, 2016; WILLSON *et al.*, 2014) e três estudos de coorte (COLAVECCHIA *et al.*, 2017; SCHOONOVER *et al.*, 2014; YAM *et al.*, 2016) relataram estimativas ajustadas para a associação entre MRCI e readmissão hospitalar, e a meta-análise foi realizada usando o método genérico de variância inversa. Esses estudos usaram análise ajustada para pacientes readmitidos dentro de 30 dias da alta hospitalar (ABOU-KARAM *et al.*, 2016; COLAVECCHIA *et al.*, 2017; SCHOONOVER *et al.*, 2014) e análise ajustada para sexo, idade e tempo de internação (WILLSON *et al.*, 2014) como estimativas de efeito. Na meta-análise ajustada, nenhuma associação foi encontrada entre MRCI e readmissão hospitalar (OR ajustado = 1,04; IC 95% = 0,93-1,16). Foi observada uma alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 80\%$), mas não houve associação do desenho do estudo. Em ambas as análises, os resultados não foram estatisticamente significativos (Figura 05 B).

Figura 05 B. Meta-análise de medida contínua para variável readmissão hospitalar.**(B)**

5.2. Segunda Etapa

5.2.1. Perfil sociodemográfico e clínico

Foram avaliados 723 prontuários farmacoterapêuticos, destes, um total de 102 prontuários, atenderam aos critérios de elegibilidade e compuseram a amostra deste estudo. A média de idade entre os idosos foi de 69 anos ($\pm 7,1$) com mínimo de 60 e máximo de 97 anos de idade. Destes, 80,4% eram do sexo feminino. Além disso, 55,9% tinham iniciado ou finalizado o ensino fundamental e 50,9% eram casados. No que se refere as condições crônicas que contribuem para o risco cardiovascular, 79,4% dos prontuários farmacoterapêuticos possuíam diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica; 50% dislipidemia e 39,2% diabetes *mellitus*. Tabela 05 indica as características sociodemográficas e clínica dos idosos.

Tabela 05: Características sociodemográficas e clínicas dos idosos com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular atendidos pelo serviço de revisão da farmacoterapia no ambulatório de um hospital de ensino. Sergipe, Brasil, 2022.

Variável	n	Frequência (%)
Sexo		
Masculino	20	19,6
Feminino	82	80,4
Idade		
60-69 anos	59	57,9
70-79 anos	35	34,3
≥ 80 anos	8	7,8
Escolaridade		
Analfabeto	26	25,5
Fundamental incompleto	52	51,0
Fundamental completo	5	4,9
Ensino médio incompleto	5	4,9
Ensino médio completo	11	10,8
Ensino superior incompleto	-	-
Ensino superior completo	3	2,9
Estado civil		
Solteiro	17	16,6
Casado	52	51,0
Divorciado	11	10,8
Viúvo	22	21,6
Problema de saúde		
Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)	31	30,4
Diabetes <i>Mellitus</i> (DM)	06	5,9
Dislipidemia (D)	11	10,8
HAS+DM	14	13,7
HAS + D	20	19,6
DM + D	04	3,9
HAS + DM + D	16	15,7

5.2.2. Perfil farmacoterapêutico

Uma prescrição total de 437 (média de $4,0 \pm 1,93$ por prontuário) medicamentos foi registrado. Destes, foi possível identificar que 351 (83,5%) dos medicamentos prescritos faziam parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

Entre os medicamentos prescritos, foi possível identificar 80 interações medicamentosas potenciais (n=38; 37,2% dos prontuários). As interações medicamentosas potenciais mais frequentes foram: anlodipino e sinvastatina (n=9), captopril e hidroclorotiazida (n=9), insulina e losartana (n=4), cálcio e alendronato de sódio (n=2). Todos com indicação de alta gravidade.

No que se refere aos medicamentos potencialmente inapropriados para idosos, foi possível identificar 24 prescrições desses medicamentos (n= 24; 23,5% prontuários). Todos os medicamentos prescritos possuíam indicação de alta gravidade. Dentre os mais prescritos, destacaram-se: insulina NPH (n=6), glibenclamida (n=5), nifedipino (n=5) e clonazepan (n=3).

No que concerne à duplicidade terapêutica, foram encontrados 25 eventos de redundância (n=25; 24,5% dos prontuários). As duplicidades terapêuticas com maior relevância apresentavam medicamentos antiglicemiantes (n=18), seguido dos agentes antilipêmicos (n=5). A Tabela 06 indica o perfil farmacoterapêutico dos idosos.

Tabela 06: Perfil farmacoterapêutico dos idosos com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular atendidos pelo serviço de revisão da farmacoterapia no ambulatório de um hospital de ensino. Sergipe, Brasil, 2022.

Variáveis	Prontuários	n*	Min.	Max.	Média	DP
Medicamentos prescritos	102	437	1	9	4,0	1,93
Interações medicamentosas potenciais	38	78	0	7	0,71	1,27
Medicamentos potencialmente inapropriados para idosos	24	26	0	2	0,24	0,47
Duplicidade terapêutica	25	27	0	2	0,24	0,45
Relação Nacional de Medicamentos Essenciais	102	351	1	9	3,44	1,84

*n= quantidade total observada; Min.= quantidade mínima por prontuário; Max.= quantidade máxima por prontuário; DP= Desvio Padrão

5.2.3. Complexidade da Farmacoterapia (CF)

A média da CF obtida pelo MRCI foi $14,76 \pm 6,98$ pontos, com a mínima de três e a máxima de 33 pontos. Os níveis mais elevados de CF estavam relacionados à frequência de dose (média de $5,3 \pm 2,7$ pontos), seguido pelas formas de dose (média de $4,8 \pm 2,3$ pontos) e pelas instruções adicionais de uso (média $4,6 \pm 2,3$ pontos). A forma farmacêutica “comprimido” e a frequência de dose “uma vez ao dia” foram as mais prescritas. No que se refere aos problemas de saúde avaliados nesse estudo, a tabela 07 mostra o número de prontuários farmacoterapêuticos de pacientes com doença que contribuem para o risco cardiovascular que tiveram maior nível de CF em cada seção do MRCI.

Tabela 07: Número de prontuários farmacoterapêuticos de com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular que tiveram maior nível de complexidade da farmacoterapia em cada seção do *Medication Regimen Complexity Index* (MRCI). Sergipe, Brasil, 2022.

	Amostra por Seção do MRCI						
	A	B	C	*A e B	*A e C	*B e C	*A, B e C
Doença (n= 102)							
Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) (n=31)	5	4	8	2	2	1	9
Diabetes <i>Mellitus</i> (DM) (n=6)	2	1	-	-	-	2	1
Dislipidemia (D) (n=11)	1	3	2	-	-	1	4
HAS+DM (n=14)	-	11	-	2	-	-	1
HAS+D (n=20)	-	7	6	1	-	1	5
DM + D (n=4)	1	2	-	-	-	1	-
HAS + DM + D (n=16)	3	8	1	-	1	-	3
Total:	12	36	17	5	3	6	23

A: forma de dosagem; B: frequência de dose; C: instruções adicionais de uso

*Alguns pacientes apresentaram maior pontuação em mais de uma seção do índice (A e B; A e C; B e C; A, B e C)

No que se refere à associação entre o MRCI e as variáveis do estudo, foi possível observar associação estatisticamente significativa entre o MRCI e as variáveis: hipertensão arterial sistêmica ($p=0,048$), diabetes *mellitus* ($p=0,002$), dislipidemia ($p=0,002$), duplicidade terapêutica ($p=0,008$); interações medicamentosas ($p< 0,001$) e medicamentos potencialmente inapropriados para idosos ($p=0,016$). A tabela 08 mostra os resultados da associação entre o MRCI e as variáveis descritas.

Tabela 08: Associação entre MRCI alto (de acordo com estudo de Pantuzza e colaboradores 2018) versus sexo, escolaridade, interações medicamentosas, medicamentos potencialmente inapropriados para idosos, duplicidade terapêutica e problema de saúde. Sergipe, Brasil, 2022.

Variáveis	Complexidade da Farmacoterapia Alta		X ²	p
	Sim	Não		
Sexo				
Masculino	6	14	1,283	0,257
Feminino	36	46		
Escolaridade				
Analfabeto	8	15	2,033	0,844
Fundamental Incompleto	21	31		
Fundamental Completo	2	3		
Ensino Médio Incompleto	3	2		
Ensino Médio Completo	4	7		
Ensino Superior Completo	2	1		
Interação medicamentosa				
Sim	26	13	19,938	< 0,001
Não	16	47		
Medicamentos potencialmente inapropriados para idosos				
Sim	14	8	5,842	0,016
Não	28	52		
Duplicidade				
Sim	16	9	7,122	0,008
Não	26	51		
Hipertensão Arterial Sistêmica				
Sim	38	4	3,904	0,048
Não	45	15		
Diabetes Mellitus				
Sim	23	15	9,362	0,002
Não	19	45		
Dislipidemia				
Sim	29	23	9,326	0,002
Não	13	37		

Os resultados da regressão linear múltipla demonstraram a existência de uma influência significativa do número de medicamentos nos escores de CF ($F(1, 100) = 1242,47$; $p < 0,001$; $R^2_{\text{ajustado}} = 0,92$). A tabela 09 apresenta os coeficientes para o preditor número de medicamentos. Esta foi a única variável a apresentar impacto significativo no modelo, explicando 92,5% do desfecho (CF). Foram excluídas as seguintes variáveis do modelo: sexo ($B = 0,037$; $t = 1,329$; $p = 0,187$), hipertensão arterial sistêmica ($B = -0,025$; $t = -0,865$; $p = 0,389$), diabetes *mellitus* ($B = 0,039$; $t = 1,347$; $p = 0,181$), dislipidemia ($B = -0,044$; $t = -1,476$; $p = 0,143$), número de comorbidades simultâneas ($B = -0,024$; $t = -0,683$; $p = 0,496$) e duplicidade terapêutica ($B = 0,054$; $t = 1,827$; $p = 0,071$).

Tabela 09: Regressão Linear Múltipla da influência das variáveis sobre a CF. Sergipe, Brasil, 2022.

Preditores	Coefficientes padronizados	<i>t</i>	Sig.	<i>R</i> ²
	<i>Beta</i>			
(Constant)	-	1,413	0,161	-
Número de medicamentos	0,962	35,249	0,000	0,926

Sig.: Significância



DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

6.1. Primeira Etapa

Nossa meta-análise mostrou que a CF pode estar associada aos resultados clínicos dos pacientes. Os resultados da meta-análise indicam uma associação entre alto MRCI e a não adesão à farmacoterapia. Embora esta associação tenha mostrado significância estatística, a magnitude do efeito foi pequena. Estudos têm demonstrado que a não adesão à farmacoterapia afeta de 40% a 75% dos pacientes idosos e pode causar problemas relacionados a farmacoterapia, bem como, aumento da morbimortalidade e dos custos com a saúde, onerando os sistemas de saúde (ADVINHA *et al.*, 2014; CONN *et al.*, 2017; MARCUM *et al.*, 2017; MDA *et al.*, 2014; MUKETE *et al.*, 2016; ROLLASON; VOGT, 2003; PANTUZZA *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2010). Além disso, verificou-se que pacientes com prescrição de medicamentos com várias tomadas ao dia são menos propensos a aderir aos seus tratamentos farmacológicos, do que pacientes com esquemas farmacoterapêuticos mais simples, o que contribui para a não adesão à farmacoterapia, bem como, ao uso inadequado de medicamentos (CLAXTON *et al.*, 2001). Apesar desses estudos, a associação entre CF e não adesão à farmacoterapia deve ser interpretada com cuidado, pois não há evidência clínica de quantos pontos devem ser reduzidos na CF para melhorar a adesão dos pacientes ao tratamento farmacológico. Esta análise implica na necessidade de estudos de intervenção que determinem quantos pontos devem ser reduzidos na CF para melhorar a adesão à farmacoterapia dos pacientes.

Os resultados da nossa revisão sistemática com meta-análise também sugeriram uma associação entre primeira hospitalização e readmissão hospitalar com a CF. Embora a análise secundária dos estudos caso-controle tenha sido significativa na análise contínua para o desfecho da readmissão hospitalar, esses resultados devem ser interpretados com cautela. Isso se deve ao fato que na análise combinada o efeito não foi considerado estatisticamente significativo. Esses resultados podem estar associados às características dos pacientes nos estudos incluídos que eram em sua maioria compostos por idosos. Esses pacientes geralmente apresentam múltiplas comorbidades, que estão relacionadas às alterações fisiológicas e imunológicas do envelhecimento e podem influenciar sua resposta aos medicamentos. Consequentemente, mais medicamentos podem ser adicionados ao tratamento dos idosos, o que pode aumentar o CF e reduzir a segurança do tratamento, levando a hospitalizações e

readmissão hospitalares (DIERICH *et al.*, 2011; NUNES *et al.*, 2017; OLSON *et al.*, 2016; SANTOS *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2010; SOARES *et al.*, 2011).

De forma semelhante, uma revisão sistemática conduzida por Wimmer e colaboradores (2017) mostrou que a CF estava relacionada a esses resultados. No entanto, os estudos incluídos em nossa revisão foram realizados apenas com pacientes idosos (WIMMER *et al.*, 2017). Embora seja importante avaliar a CF em pacientes idosos, é necessário investigar essa influência em outras populações, como adultos jovens, a fim de melhorar os resultados clínicos e a segurança dos pacientes. Em nossa meta-análise, os estudos incluídos relacionados ao desfecho de readmissão hospitalar não eram específicos para a população idosa. Assim, não restringir a população em revisões sistemáticas pode ampliar a avaliação da associação da CF com os desfechos de saúde.

Os estudos incluídos em nossa revisão sistemática apenas caracterizaram os resultados da CF, mas não inferiram como ela pode ser modificada. Esse fato pode estar relacionado ao desenho observacional dos estudos incluídos. Outros desenhos de estudo, como ensaios clínicos, seriam necessários para responder como a CF pode ser modificada. A literatura mostra que a CF pode ser reduzida avaliando-se o medicamento prescrito, a dose, a frequência de uso e as instruções de uso mais adequadas para cada paciente (GEORGE *et al.*, 2004; MELCHIORS *et al.*, 2007; PAQUIN *et al.*, 2013). Portanto, a institucionalização de serviço, como a revisão da farmacoterapia em hospitais e ambulatórios pode ser relevante porque o farmacêutico pode realizar uma análise detalhada de todos os medicamentos usados pelos pacientes. Essa análise permite identificar os fatores associados à CF, a fim de solucionar possíveis problemas que possam aumentar essa complexidade e, conseqüentemente, melhorar os resultados clínicos e a segurança do paciente.

Embora o MRCI seja considerado uma ferramenta padrão ouro para avaliar a CF, não existe neste instrumento um ponto de corte para definir quando a CF se torna relevante (ALVES-CONCEIÇÃO *et al.*, 2018; PAQUIN *et al.*, 2013). Em nossa revisão sistemática, embora tenha sido encontrada uma associação entre um alto MRCI, hospitalização e não adesão a farmacoterapia, os estudos incluídos utilizaram diferentes pontos de corte para dicotomizar pacientes com alta e baixa CF. Por isso, os resultados deste estudo devem ser interpretados com cautela. Além disso, não foi possível analisar a influência do número de medicamentos como variável de confusão na associação entre a CF e os desfechos de interesse. Assim, um trabalho adicional é necessário para determinar um ponto de corte ideal para a CF, a influência da polifarmácia sobre a complexidade e se a simplificação da farmacoterapia podem levar a

redução nas hospitalizações e readmissões hospitalares, bem como, melhora na adesão à farmacoterapia.

Até onde sabemos, nossa revisão sistemática e meta-análise é a primeira a analisar a associação entre a CF e primeira hospitalização, readmissão hospitalar e não adesão a farmacoterapia, sem restringir a população e usando o MRCI, que é considerado o padrão ouro para medir a CF. Esta revisão utilizou um método rigoroso de busca para seleção, síntese, apresentação dos resultados e avaliação da qualidade dos artigos, utilizando dois revisores para avaliar títulos, resumos e textos completos; extrair resultados; e avaliar a qualidade dos estudos. Além disso, nossa revisão seguiu a maioria dos critérios de qualidade estabelecidos pelo AMSTAR, atribuindo maior qualidade e melhor descrição à revisão.

Apesar de um desenho de estudo rigoroso e busca abrangente, esta revisão sistemática apresentou algumas limitações. Entre estas limitações está dificuldade na avaliação dos resultados, pois não há ponto de corte para o MRCI. Além disso, embora esta revisão sistemática não restrinja a idade da população, seus resultados não podem ser generalizados pois a maioria dos estudos incluídos foi realizada com pacientes idosos. Considerando que os estudos incluídos na meta-análise envolveram uma população específica de pacientes idosos, não foi possível estratificar os resultados por idade. Por fim, outra limitação deste estudo refere-se ao baixo número de estudos incluídos na meta-análise, o que pode interferir na confiabilidade dos achados. Assim, o gráfico de funil, uma ferramenta útil na investigação dos efeitos de pequenos estudos em meta-análises, não pode ser realizado devido ao poder limitado do número de estudos envolvidos na análise (SIMMONDS, 2015). Portanto, deve-se ter cuidado ao interpretar os achados desta meta-análise.

6.2. Segunda Etapa

Neste estudo, os escores médios de complexidade encontrados são corroborados por outros estudos da literatura (BALODIYA E KAMATH, 2019; MARTÍNEZ; FERREIRA, 2012; MELCHORS *et al.*, 2007; NASCIMENTO *et al.*, 2018). Ao avaliar os níveis mais elevados de complexidade, os resultados mostraram que estes estavam mais associados a frequência de dose (seção B). Isso se deve, provavelmente, às prescrições com múltiplos horários e doses fragmentadas. Nossos resultados também mostraram que as formas de dosagem (seção A) foi a menos relacionada aos níveis elevados de CF. Esses dados são corroborados pelo estudo realizado por Pantuzza e colaboradores (2020), onde os autores

observaram que a frequência de dose e as instruções adicionais foram os componentes do MRCI que mais contribuíram para a alta CF dos pacientes idosos (PANTUZZA *et al.*, 2020). Tanto os nossos achados quanto os achados de Pantuzza (2020) contribuem para fortalecer o trabalho de Alves-Conceição e colaboradores (2017), em que os autores relataram pela primeira vez não existir uma proporcionalidade direta entre as seções do MRCI.

No que se refere as variáveis do estudo, não foi observado associação significativa entre alta CF e o sexo. A maior prevalência de mulheres na amostra, pode estar relacionado ao fato que as mulheres procuram mais os serviços de saúde (AL-AZAYZIH *et al.*, 2019; HARRIS, JEAN, 2020; MANTEUFFEL *et al.*, 2014; NASCIMENTO *et al.* 2018). Por esta razão, a literatura mostra que as mulheres apresentam maior expectativa de vida em relação aos homens em todas as idades, convivendo mais tempo com doenças crônicas (AL-AZAYZIH *et al.*, 2019; ISER *et al.*, 2015; WPP, 2019). Apesar da variação de sexo ter sido observada com escores MRCI mais altos em mulheres, isso não foi estatisticamente significativo no grupo de idosos. Tal fato mostra que o sexo não é preditor de uma farmacoterapia complexa. Esses resultados são corroborados pelo estudo de Balodiya e Kamath (2019) no qual os autores mostram que escores altos de CF independe do sexo (BALODIYA; KAMAT, 2019).

Em relação a escolaridade, a maioria dos pacientes eram analfabetos ou possuíam ensino fundamental incompleto. De acordo com a literatura, a baixa formação educacional tem forte impacto no autocuidado, pois influencia no entendimento dos pacientes quanto às condutas terapêuticas e o uso correto dos medicamentos (SCHMIDT *et al.*, 2020; TAN *et al.*, 2016). Apesar do baixo nível de escolaridade observado entre os participantes desse estudo, não foi encontrado associação significativa entre a baixa escolaridade e o aumento da CF. Entretanto, não foram encontrados estudos na literatura que associem a CF ao nível de escolaridade, que pudessem dar força ao nosso achado. Contudo, a literatura mostra que o baixo letramento funcional em saúde pode acarretar dificuldades para compreender orientações recebidas e informações presentes na bula de medicamentos e nas prescrições médicas, levando à diminuição da adesão ao tratamento e falta de cuidados para prevenir doenças (MARTINS *et. al.*, 2017; SAMPAIO *et. al.*, 2015; SCORTEGAGNA *et. al.*, 2021).

Quanto às interações medicamentosas potenciais, os resultados mostram que pacientes que apresentavam estas interações eram mais propensos a apresentar CF alta. É importante ressaltar que, devido à qualidade na documentação, não foi possível avaliar se estas interações foram ou não manifestadas. Entretanto, quando manifestadas estas interações podem trazer risco a saúde dos idosos, devido a fatores fisiológicos decorrentes do envelhecimento, como

mudanças no metabolismo e alterações na absorção e eliminação de medicamentos (AL-AZAYZIH *et al.*, 2020; ANDRADE; SOUZA, 2018; FADARE *et al.* 2016; NGUYEN *et al.* 2018; SANTOS, 2019; VELOSO *et al.*, 2019). Dessa forma, todas as associações medicamentosas devem ser analisadas com cautela antes de serem prescritas para idosos, pois, além de comprometer seu estado de saúde, pode influenciar no aumento da CF.

No que diz respeito aos medicamentos potencialmente inapropriados para idosos prescritos, os resultados mostraram que pacientes idosos com estas prescrições tinham maior probabilidade de apresentar altos escores de CF. Além disso, todos os medicamentos potencialmente inapropriados para idosos presentes nas prescrições possuem classificação de alta gravidade. De acordo com a literatura, quando esses medicamentos são utilizados por idosos podem proporcionar maiores riscos que benefícios clínicos (AGS BEERS CRITERIA®, 2019; BUENO *et al.*, 2016; CHARLES *et al.*, 2022; OLIVEIRA *et al.*, 2016; ROUX *et al.*, 2020; VARGA *et al.* 2017; ZINT *et al.*, 2010). Além disso, alguns dos medicamentos prescritos são associados ao aumento de quedas, fraturas, acidentes automobilísticos e comprometimento cognitivo (AGS BEERS CRITERIA®, 2019; CHARLES *et al.*, 2022; HARRISON *et al.*, 2018; ULBRICH *et al.*, 2017). Estes fatores podem contribuir indiretamente com o aumento da CF, tendo em vista que mais medicamentos podem ser incorporados aos tratamentos destes pacientes.

É importante destacar que a prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos é favorecida por haver uma quantidade significativa desses medicamentos Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. Tal fato implica na escolha desses medicamentos, uma vez que estão mais acessíveis no SUS. Portanto, tendo conhecimento que a atenção primária possui importante papel no cuidado do idoso, é preciso uma maior atenção dos profissionais de saúde com relação ao risco/benefício dos medicamentos prescritos para estes pacientes (LOPES *et al.*, 2016; SILVESTRE *et al.*, 2019).

Nesse contexto, visto as novas demandas populacionais devido ao aumento da estimativa de vida, sendo a população idosa a que mais cresce no mundo, bem como a que mais gera custos para os sistemas de saúde, torna-se necessário a criação de uma lista de medicamentos presente na RENAME que devem ou não ser prescritas para essa população. Esta lista não substitui, mas complementa a RENAME, dando visibilidade para a população que mais cresce no mundo que é a população idosa. Esta estratégia pode ser adotada tanto pelos municípios, quanto pelas instituições de saúde a fim de minimizar os riscos causados pela prescrição de MPII. Assim, a elaboração e o fácil acesso dessa lista para os prescritores é importante para que eles possam

avaliar o risco-benefício da prescrição e até mesmo realizar a (Des)Prescrição de um MPI, favorecendo assim a segurança do paciente idoso. Quanto aos pacientes idosos com prescrições de medicamentos duplicados, foi possível observar que estes eram mais propensos a terem escores altos de MRCI. Contudo, as duplicidades terapêuticas mais prevalentes estavam previstas nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2019) e Sociedade Brasileira de Cardiologia (2019). Estas diretrizes orientam que, de acordo com as características clínicas do paciente, sejam utilizados dois ou mais medicamentos da mesma classe terapêutica, preferencialmente com mecanismos de ação diferentes, para o manejo adequado da doença. Entretanto, é importante que o tratamento de primeira escolha esteja sendo utilizado na dose terapêutica indicada, antes da associação (GOLBERT *et al.*, 2019; PRÉCOMA *et al.*, 2019). Nesta perspectiva, todas as associações devem ser analisadas de acordo com os protocolos clínicos, a fim de evitar danos à saúde do paciente, bem como evitar aumento desnecessário na CF.

No que se refere às doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular, foi observado associação significativa entre elas e o aumento da complexidade. Além disso, a CF aumentou na mesma proporção que aumentou o número de doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular. O aumento da CF do paciente pode ocorrer à medida que ele é acompanhado por profissionais de saúde distintos. Isto se deve ao fato de que outras doenças podem ser descobertas e/ou tratadas de forma adequada (NEVES *et al.*, 2013; MARQUES *et al.*, 2019). Logo, pode ocorrer aumento do número de medicamentos usados, bem como alterações na farmacoterapia já utilizada pelo paciente (aumento de dose, frequência de uso, doses variadas dependendo do horário de administração, entre outros). Consequentemente, tais alterações podem interferir nos níveis de duplicidade terapêutica (algumas vezes necessárias), interações medicamentosas e o uso de medicamentos potencialmente inapropriados por pacientes idosos (ALVES-CONCEIÇÃO *et al.*, 2017; NASCIMENTO *et al.*, 2018).

Apesar de vários fatores influenciarem para que estas associações ocorressem de forma individual, o modelo de regressão excluiu tudo que fosse secundário ou que estava contido em outra variável. Sendo assim, os resultados da regressão linear múltipla mostram que as variáveis analisadas não mostraram efeito positivo porque elas possuem em comum a quantidade de medicamentos prescritos. Isto pode ter aumentado a probabilidade de prescrições duplicadas, risco de utilização de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos, bem como interações medicamentosas, causando um aumento da CF (ALVES-CONCEIÇÃO *et al.*, 2017;

(BRYSCH *et al.*, 2018; SCHOONOVER *et al.*, 2014; TAVARES, 2013; VELOSO *et al.*, 2019).

Ante o exposto, é importante destacar que apesar do número de medicamentos ser preditor de uma farmacoterapia complexa nem sempre a redução da CF deve ser o objetivo principal da intervenção farmacêutica. Embora a CF possa estar associada a desfechos negativos (por exemplo, não adesão ao tratamento e hospitalização), pode ocorrer o aumento da mesma em consequência de intervenções necessárias para atender as necessidades de saúde do paciente, bem como resolver um problema relacionado a medicamento (ALVES-CONCEIÇÃO *et al.*, 2019; BALODIYA; KAMATH, 2019; CHEN *et al.*, 2019; WIMMER *et al.*, 2017).

Dessa forma, na prática clínica, o que ocorre com a CF é consequência das necessidades dos pacientes, bem como das intervenções que serão realizadas. Assim, a redução da CF só será o foco principal da intervenção farmacêutica em situações nas quais ela pode ser otimizada para melhorar a qualidade de vida do paciente, por exemplo: quando essa redução servir para evitar uma interação medicamentosa potencialmente relevante, melhorar a adesão ao tratamento, evitar o uso de um medicamento desnecessário como prescrições de medicamentos duplicados e medicamentos potencialmente inapropriados para idosos ou proporcionar a utilização de uma forma farmacêutica mais conveniente para o paciente. Portanto, estudos clínicos com foco na otimização da CF são necessários para comprovar na prática quais fatores de riscos estão associados a CF, bem como quais os desfechos clínicos que são influenciados por ela.

Como pontos fortes desse estudo, ele é um dos primeiros estudos na literatura brasileira que analisa fatores de risco associados à CF de pacientes idosos com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular. Ao contrário da maioria dos estudos na literatura, este, além de caracterizar a CF, também avaliou e realizou testes estatísticos para analisar fatores de riscos associados. No que se refere a metodologia adotada, está a aplicação de uma escala validada e amplamente utilizada para mensurar a CF dos idosos. Além disso, a equipe responsável pela coleta e análise dos dados foi treinada para que não houvesse inconsistências na mensuração da CF dos pacientes. Por outro lado, as limitações desse estudo estão relacionadas à coleta de dados, visto que alguns prontuários não foram incluídos por falhas no processo de documentação. Nesse sentido, os nossos resultados sobre a complexidade podem ter sido subestimados, visto que o MRCI se limita a avaliação dos medicamentos prescritos. Assim, foram incluídos na análise apenas medicamentos prescritos que foram documentados, de modo que pode não ter permitido mensurar a real CF dos pacientes. Ademais, a amostra foi composta por idosos com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular.

Portanto, nossos resultados não refletem outras populações. Por fim, o tamanho da amostra não permite generalização.

6.3. Terceira Etapa

A prescrição de medicamentos em idosos com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular é complexa (BENETOS *et al.*, 2015; GÓMEZ *et al.*, 2015; JUSTE *et al.*, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2016; STANGE *et al.*, 2013). Esses pacientes geralmente possuem condições clínicas concomitantes como também os riscos e os benefícios do tratamento devem ser ponderados para várias doenças (BALODIYA; KAMATH, 2019; JUSTE *et al.*, 2019; NUNES *et al.*, 2017; OLSON *et al.*, 2016; SANTOS *et al.*, 2015). A literatura tem mostrado que a CF é um dos fatores que podem dificultar o controle de algumas condições de saúde nos idosos, bem como está relacionado à piora dos desfechos em saúde destes pacientes (ABOU-KARAM *et al.*, 2016; ALVES-CONCEIÇÃO *et al.*, 2017; BOYE *et al.*, 2020; BURNIER *et al.*, 2020; PAQUIN *et al.*, 2013; SCHOONOVER *et al.*, 2014).

Nesse contexto, intervenções farmacêuticas voltadas para otimização da CF de pacientes idosos podem ter efeito benéfico na melhora da morbimortalidade relacionada a medicamentos, no tratamento clínico das doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular, bem como na qualidade de vida da dessa população. De acordo com a literatura, intervenções farmacêuticas podem ser efetivas na otimização da CF dos pacientes (ADVINHA *et al.*, 2014; DELGADO-SILVEIRA *et al.*, 2015; ELLIOTT *et al.*, 2013; SLUGGETT *et al.*, 2020). No entanto, são escassos estudos clínicos que avaliem a efetividade de intervenções farmacêuticas na otimização da CF de pacientes com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular (STANGE *et al.*, 2013). Somado a isso, poucos estudos avaliam desfechos em saúde relacionados a CF, e apenas uma parte destes estudos tem foco na avaliação da CF inserida em um processo de trabalho específico para farmacêuticos como, a revisão da farmacoterapia (ABOU-KARAM *et al.*, 2016; COLAVECCHIA *et al.*, 2016; ELLIOTT *et al.*, 2013; GHIMIRE *et al.*, 2016). Desse modo, esse ensaio clínico controlado randomizado simples cego tem aplicabilidade na prática clínica e pode ter impacto positivo sobre a CF de pacientes idosos com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular.

Nesse sentido, a inserção de estudos desta natureza pode apresentar efeito benéfico na saúde individual e coletiva dos idosos, bem como na resolutividade das ações multidisciplinares no tratamento de doenças crônicas. Estudos clínicos aplicados à prática farmacêutica podem

proporcionar a otimização do serviço clínico prestado aos usuários dos sistemas de saúde, servindo de modelo para implementação de serviços semelhantes no país a partir da difusão dos dados obtidos para toda a comunidade técnico-científica. Outrossim, estudos clínicos aplicados a prática farmacêutica podem subsidiar políticas públicas de cuidado à saúde do idoso no Brasil e no mundo, na medida em que identifica problemas no uso da farmacoterapia e propõem intervenções a fim de modificar positivamente a realidade.

Diante do exposto, a avaliação da CF deve fazer parte do processo de cuidado com o paciente uma vez que é um importante recurso na prática clínica. Esta avaliação pode fornecer informações relevantes sobre a farmacoterapia do paciente, a qual pode estar diretamente relacionado aos seus desfechos em saúde.

Os resultados obtidos podem auxiliar os tomadores de decisão a respeito da inserção deste serviço no sistema de saúde para otimização da CF dos pacientes, aumento do conhecimento do paciente sobre seu medicamento e auxílio da resolução e prevenção de problemas farmacoterapêuticos. Além disso, espera-se que estas intervenções melhorem consequentemente, os desfechos clínicos, humanísticos e econômicos no grupo de idosos estudados.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

7.1. Conclusão

Na primeira etapa, a meta-análise evidenciou que a CF pode influenciar os resultados clínicos dos pacientes. Nesse sentido, os resultados para a adesão à farmacoterapia e hospitalização foram significativamente associados à CF em ambas as análises (contínua e ajustada). Por outro lado, os resultados do desfecho readmissão hospitalar foram estatisticamente significantes apenas para os estudos de caso-controle na análise contínua. Assim, a CF pode ser um fator de risco e deve ser considerada nas intervenções para melhorar os desfechos clínicos e contribuir para a segurança do paciente. Apesar das evidências de alta qualidade, os diferentes pontos de corte usados para a CF nos estudos, bem como o número de estudos na meta-análise impediu a estimativa correta da força dessa associação. Logo, são necessários mais estudos clínicos sobre o assunto, bem como pontos de corte padronizados para a CF para fortalecer os achados das evidências atuais.

Na segunda etapa, foi possível observar que pacientes idosos com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular com prescrições de medicamentos duplicados, potencialmente inapropriados para idosos e com pelo menos uma interação medicamentosa potencial possuíam maior probabilidade para apresentar MRCI alto. Assim, estes podem ser considerados fatores de riscos para o aumento da CF destes pacientes. Apesar do efeito significativo da associação de variáveis como: problemas de saúde, duplicidade terapêutica, interações medicamentosas potenciais e medicamentos potencialmente inapropriados para idosos com o aumento da CF, o modelo de regressão não mostrou efeitos positivo. Isso se deve ao fato de que todas elas desencadeiam o número de medicamentos utilizados pelo paciente. Ou seja, as variáveis estudadas aumentam o número de medicamento que, consequentemente, aumenta a CF. Estes resultados corroboram a necessidade de estudos clínicos com foco na otimização da CF, comprovando na prática quais fatores de riscos estão associados a CF, bem como quais os desfechos clínicos que são influenciados por ela.

Na terceira etapa, o ensaio clínico controlado randomizado simples cego é necessário para mensurar o impacto das intervenções farmacêuticas sobre a CF de pacientes idosos com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular. Esta mensuração é importante tendo em vista que a maioria desses pacientes possuem múltiplas comorbidades, as quais contribuem para uma farmacoterapia complexa, e consequentemente, pode ocasionar uma piora nos seus desfechos em saúde.

Diante o exposto, a avaliação da CF deve fazer parte do processo de cuidado do paciente, uma vez que é um importante fator de risco para desfechos em saúde na prática clínica.

7.2. Perspectivas

A partir dos achados da revisão sistemática com meta-análise, sugere-se que futuros estudos, com alta evidência científica e qualidade metodológica como ensaios clínicos controlados randomizados, avaliem os desfechos clínicos influenciados pela CF. Isto é importante porque poucos estudos realizam essa avaliação e nenhum deles é um ensaio clínico. Assim, se mais estudos forem desenvolvidos, as próximas análises podem realizar a investigação do efeito de estudos em meta-análises utilizando o gráfico de funil. Para investigar os efeitos de pequenos estudos em meta-análises, que não pode ser utilizada na nossa meta-análise, devido a pequena quantidade de estudos com o tema proposto. É importante também que estudos futuros padronizem o ponto de corte para CF de modo a permitir uma estimativa correta da força dessa associação. Ademais, os resultados da meta-análise podem ser usados na prática clínica para auxiliar em futuras intervenções farmacêuticas com o objetivo de reduzir à CF dos pacientes e melhorar os desfechos clínicos.

Na segunda etapa foi possível identificar fatores de risco associados à CF dos idosos com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular atendidos no ambulatório de um hospital de ensino. A partir disso, espera-se que os resultados obtidos nessa etapa possam auxiliar no planejamento das intervenções que serão realizadas no futuro ensaio clínico controlado randomizado simples cego descrito como protocolo desta Tese. Desse modo, espera-se que a CF seja otimizada e, conseqüentemente, melhore os desfechos em saúde de pacientes idosos neste cenário.

Acredita-se que a execução da terceira etapa desta tese pode otimizar os desfechos clínicos, humanísticos e econômicos de idosos com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular incluídos no estudo. Além disso, espera-se que as intervenções farmacêuticas otimizem os conhecimentos dos pacientes sobre os medicamentos utilizados e que eles apresentem resultados positivos quanto a satisfação do serviço prestado. Tem-se como perspectivas ainda que esta etapa possa contribuir no aprimoramento do processo de trabalho dos farmacêuticos no local estudado, otimizando a qualidade do cuidado prestado ao paciente.

Por fim, a prescrição de medicamentos em idosos com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular é um processo complexo. Esses pacientes, geralmente possuem

condições clínicas concomitantes, bem como os riscos e benefícios da farmacoterapia devem ser ponderados para várias doenças. Os benefícios potenciais da farmacoterapia de acordo com cada condição de saúde manifestada devem ser considerados no contexto da necessidade, efetividade, segurança e conforto para o paciente. Portanto, é necessário adquirir novos dados sobre as melhores maneiras de atingir esses objetivos, educar os pacientes e seus cuidadores, bem como disseminar informações com a finalidade de desenvolver mecanismos de financiamento para implementar estratégias de cuidado ao idosos. Para cumprir esses objetivos, é necessário um envolvimento de prescritores, pacientes, cuidadores, equipe de saúde, gestores de sistemas de saúde, pesquisadores e entidades que forneçam informação adequada e infraestrutura de qualidade. Assim, estudos com qualidade científica aplicados à prática clínica podem ter impacto positivo sobre a CF de pacientes idosos com doenças crônicas que contribuem para o risco cardiovascular.



REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ABOU-KARAM, N. *et al.* Medication regimen complexity and readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, pneumonia, and chronic obstructive pulmonary disease. **SAGE Open Medicine**, v. 19, n. 4, p. 2050312116632426, 2016.
- ACURCIO, F. A. *et al.* Complexity of therapeutic regimens prescribed for elderly. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 4, p. 468–74, 2009.
- ADAMS, R. P. *et al.* Supervised pharmacy student-led medication review in primary care for patients with type 2 diabetes: a randomised controlled pilot study. **BMJ Open**, v. 5, n. 11, p. e009246, 2015.
- ADINKRAH, E. *et al.* Medication Complexity among Disadvantaged African American Seniors in Los Angeles. **Pharmacy (Basel)**, v. 8, n. 2, p. 86, 2020.
- ADVINHA, A. M. *et al.* Medication regimen complexity in institutionalized elderly people in an aging society. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 36, n. 4, p. 750–756, 2014.
- AGUIAR, P. M. *et al.* Avaliação da farmacoterapia de idosos residentes em instituições asilares no nordeste do Brasil. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 27, n. 3, p. 454–59, 2008.
- AGUIAR, P. M. *et al.* Pharmaceutical care program for elderly patients with uncontrolled hypertension. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 52, n. 4, p. 515–8, 2012.
- AGUIAR, P. M.; BALISA-ROCHA, B. J.; LYRA JÚNIOR, D. P. Avaliação de indicadores de estrutura e processo de um serviço de Atenção Farmacêutica na Farmácia Popular do Brasil: um estudo piloto. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 34, n. 3, p. 401–10, 2013.
- AGUIAR, P. M. **Colaboração médico-farmacêutico no manejo de pacientes com diabetes mellitus tipo 2: expectativas e resultados.** 2014. 162f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de São Paulo - USP, São Paulo, 2014.
- AGUIAR, P. M. *et al.* Pharmacist-physician collaborative care model for patients with uncontrolled type 2 diabetes in Brazil: results from a randomized controlled trial. **Journal of Evaluation in Clinical Practice**, v. 24, n. 1, p. 22–30, 2018.
- AL-AZAYZIH A. *et al.* Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Utilization Patterns and Risk of Adverse Events due to Drug-Drug Interactions among Elderly Patients: A Study from Jordan. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 28, n. 4, p. 504-508, 2020.
- ALVES-CONCEIÇÃO, V. *et al.* Medication regimen complexity measured by MRCI: a systematic review to identify health outcomes. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 52, p. 1117–1134, 2018.
- ALVES-CONCEIÇÃO, V. *et al.* Evaluation of pharmacotherapy complexity in residents of long-term care facilities: a cross-sectional descriptive study. **BMC Pharmacology Toxicology**, v. 18, n. 1, p. 59, 2017.

ALVES, N. M. C.; CEBALLOS, A. G. C. Polifarmácia em idosos do programa universidade aberta à terceira idade. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 6, n. 4, p. 412–418, 2018.

AMATNEEKS, T. M.; HAMDAN, A. C. Montreal Cognitive Assessment for cognitive assessment in chronic kidney disease: a systematic review. **The Brazilian Journal of Nephrology**, v. 41, n. 1, 2019.

AMANO, H. *et al.* The Prevalence and Characteristics of Older Japanese Adults with Polypharmacy Based on Regionally Representative Health Insurance Claims Data. **Acta Medica Okayama**, v. 74, n. 1, p. 41–48, 2020.

AMERICAN GERIATRICS SOCIETY 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 67, n. 4, p. 674–694, 2019.

ANDERSON, E.; DURSTINE, J.L. Physical activity, exercise and chronic diseases: a brief review. **Sports Medicine and Health Science**, v. 1, n. 1, p. 3–4, 2019.

ANDRADE, T. N. G.; JABBUR-LOPES, M. O.; OLIVEIRA-FILHO, A. D. Evaluation of Pharmaceutical Counseling after Hospital Discharge of Post-Surgery Patients. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 30, n. 1, p. 107–11, 2011.

ANDRADE, K. V. F; SOUZA, A. M. Prevalence of potential drug-drug interactions in hypertensive individuals followed in Family Health Strategy, Brazil. **Journal of Health & Biological Science**, v. 6, n. 4, p. 405–411, 2018.

ANGADI, N. B.; KAVI, A.; TORGAL, S. S. Therapy Adherence among Elderly People with Chronic Diseases Residing in an Urban Area of South India - A Cross-Sectional Descriptive Study. **Biomedical and Pharmacology Journal**, v. 13, n. 4, p. 1518–27, 2020.

AOKI, T. *et al.* Multimorbidity patterns in relation to polypharmacy and dosage frequency: a nationwide, cross-sectional study in a Japanese population. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 38–46, 2018.

AVEZUM, Á. *et al.* Stroke in Latin America: Burden of Disease and Opportunities for Prevention. **Global Heart**, v. 10, n. 4, p. 323–31, 2015.

AYELE, A. A. *et al.* Medication regimen complexity and its impact on medication adherence and glycemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in an Ethiopian general hospital. **BMJ Open Diabetes Research & Care**, 7 (1): e000685, 2019.

BALISA-ROCHA, B. J. *et al.* Evaluation of the effects of long-term of pharmacotherapeutic follow-up intervention on clinical and humanistic outcomes in diabetes mellitus patients. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 8, n. 14, p. 372–8, 2014.

BALODIYA, S.; KAMATH, A. Evaluation of Hospital Discharge Prescriptions in the Elderly and Younger Adults Using the Medication Regimen Complexity Index. **Current Drug Safety**, v. 14, n. 2, p. 116–121, 2019.

BASHETI, I. A. *et al.* Home medication management review in outpatients with chronic diseases in Jordan: a randomized control trial. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 38, n. 2, p. 404–13, 2016.

BALAKUMAR, P.; MAUNG-U, K.; JAGADEESH, G. Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. **Pharmacological Research**, n. 113, p. 600–609, 2016.

BANERJEE, A. *et al.* Health system barriers and facilitators to medication adherence for the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. **Open Heart Journal**, v. 3, n. 2, p. e000438, 2016.

BARNASON, S. *et al.* Pilot testing of a medication self-management transition intervention for heart failure patients. **Western Journal of Nursing Research**, v. 32, p. 849–870, 2010.

BARRETO, M. S.; REINERS, A. A. O.; MARCON, S. S. Knowledge about hypertension and factors associated with the non-adherence to drug therapy. **Revista Latino-Americana de Enfermagem. Enfermagem**, v. 22, p. 491–498, 2014.

BAUER, U. E. *et al.* Prevention of chronic disease in the 21st century: elimination of the leading preventable causes of premature death and disability in the USA. **The Lancet**, v. 384, n. 9937, p. 45–52, 2014.

BENJAMIN, E. J. *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. **Circulation**, v. 135, n. 10, p. e146–e603, 2017.

BHATNAGAR, P. *et al.* Trends in the epidemiology of cardiovascular disease in the UK. **Heart**, v. 102, n. 24, p. 1945–1952, 2016.

BEN, A. J.; NEUMANN, C. R.; MENGUE, S. S. Teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire para avaliar adesão a medicamentos. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, n. 2, p. 279–89, 2012.

BENETOS, A. *et al.* Polypharmacy in the Aging Patient: Management of Hypertension in Octogenarians. **Journal of the American Medical Association**, v. 314, n. 2, p. 170–180, 2015.

BENRIMOJ, S. I. *et al.* Un enfoque holístico e integrado de la implantación de los servicios farmacéutico cognitivos. **Ars Pharmaceutica**, v. 51, n. 2, p. 69–87, 2010.

BERRY, J. D. *et al.* Lifetime risks of cardiovascular disease. **New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 4, p. 321–9, 2012.

BISHARAT, B. *et al.* Pharmacist counseling to cardiac patients in Israel prior to discharge from hospital contribute to increasing patient's medication adherence closing gaps and improving outcomes. **Journal of Translational Medicine**, v. 10, n. 34, 2012.

BLACKWELL, D. L.; LUCAS, J. W; CLARKE, T. C. Summary health statistics for U.S. Adults: National Health Interview Survey, 2012. **Vital and Health Statistics**, v. 10, n. 260, p. 1–161, 2014.

BLENKINSOPP, A.; BOND, C.; RAYNOR, D. K. Medication reviews. **British Journal of Clinical Pharmacology**, Oxford, v. 74, n. 4, p. 573–580, 2012.

BONILLA-SIERRA, P. *et al.* Chronic diseases and associated factors among the elderly in Loja, Ecuador. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 11, p. 4009, 2020.

BOTELHO, G. S. V. **Tradução, Adaptação Transcultural e Validação do Checklist Spirit® para a Língua Portuguesa Falada no Brasil: um estudo qualitativo**. 2020. 101f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Uberlândia - UFU, Minas Gerais, 2020.

BOYE, K. S. *et al.* Chronic Medication Burden and Complexity for US Patients with Type 2 Diabetes Treated with Glucose-Lowering Agents. **Diabetes Therapy**, v. 11, n. 7, p. 1513–1525, 2020.

BRADLEY, E. H. *et al.* Research in action: using positive deviance to improve quality of health care. **Implementation Science**, v. 4, p. 25, 2009.

BRASIL. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Síntese de Indicadores Sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira**. 2010a. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/indicadoresminimos/sinteseindicadores2010/SIS_2010.pdf. Acesso em: 21 ago. 2020.

BRASIL. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Resultados do Censo 2010**. 2010b. Disponível em: http://www.censo2010.ibge.gov.br/resultados_do_censo2010.php/. Acesso em: 21 ago. 2021.

BRASIL. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período 2000/2060**. Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais. 2013. Disponível em: ftp://ftp.ibge.gov.br/Projecao_da_Populacao/Projecao_da_Populacao_2013/nota_metodologica_2013.pdf. Acesso em: 21 ago. 2021.

BRASIL. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2020**. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos – Brasília: Ministério da Saúde, p. 217, 2020.

BRASIL. **Resolução CNS n. 466 de 12 dezembro de 2012**. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Brasília, Seção 1, 13 jun. 2013. Diário Oficial da União.

BRASIL. **Resolução da diretoria colegiada nº. 394**. Atualização da lista de denominações comuns brasileiras (DCB). Ministério da Saúde. Brasília, 27 maio 2020. Diário Oficial da União.

BRITO, G. C. *et al.* Efeito de um programa de manejo farmacoterapêutico em um grupo de idosos com hipertensão em Aracaju-Sergipe. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 30, n. 1, p. 83–9, 2009.

BRITO, G. C. **Cuidados farmacêuticos em idosos com dislipidemia: uma abordagem quali-quantitativa**. 2012. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Sergipe – UFS, São Cristóvão, 2012.

BRITO, C. G. **Clinical pharmacy services in units of Farmácia Popular do Brasil program in state of Sergipe: establishment, implementation and consolidation**. 2015. 282 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2015.

BRITO, F.C; LITVOC, C. J. Conceitos básicos. In F.C. Brito e C. Litvoc (Ed.), **Envelhecimento – prevenção e promoção de saúde**. São Paulo: Atheneu, p.1–16, 2004.

BRYANT, B. M. *et al.* Evaluating Patient-Level Medication Regimen Complexity Over Time in Heart Transplant Recipients. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 50, n. 11, p. 926–934, 2016.

BUENO, D; ALMEIDA, T. T; ROCHA, B. S. Prevalência de prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos em uma unidade de saúde da família de Porto Alegre/RS. **Revista de Atenção Primária à Saúde**. v. 19, n. 3, p. 370 – 375, 2016.

BRYSCH, E. G. *et al.* Medication Regimen Complexity Index in the Elderly in an Outpatient Setting: A Literature Review. **American Society of Consultant Pharmacists**, v. 33, n. 9, p. 484–496, 2018.

BURNIER, M.; POLYCHRONOPOULOU, E.; WUERZNER, G. Hypertension and Drug Adherence in the Elderly. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 7, p. 49, 2020.

CADOGAN, C. A.; RYAN, C.; HUGHES, C. M. Appropriate Polypharmacy and Medicine Safety: When Many is not Too Many. **Drug Safety**, n. 39, p. 109–116, 2016.

CARDONE, K. E. *et al.* Quantifying home medication regimen changes and quality of life in patients receiving nocturnal home hemodialysis. **Hemodialysis International**, v. 15, p. 234–242, 2011.

CAROLINO, I. D. R. *et al.* Risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 16, n. 2, p. 238–244, 2008.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Vital signs: overdoses of prescription opioid pain relievers and other drugs among women--United States, 1999-2010**. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, v. 62, n. 26, p. 537, 2013.

CHARLESWORTH, C. J. *et al.* Polypharmacy adults aged 65 years and older in the United States: 1988-2010. **The Journals of Gerontology**, v. 70, n. 8, p. 989–95, 2015.

CHAN, A. W. *et al.* SPIRIT 2013 statement: Defining standard protocol items for clinical trials. **Annals of Internal Medicine**, v. 158, n. 3, p. 200–7, 2013.

CHANG, A. Y. *et al.* Measuring population ageing: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet Public Health**, v. 4, n. 3 p. e159–e167, 2019.

CHARLES, L. *et al.* Potentially Inappropriate Medication Use in the Elderly. **The Canadian Journal on Aging**, v. 41, n. 2, p. 176–183, 2022.

CHEN, E. Y. *et al.* Medication Regimen Complexity In 8 Australian Residential Aged Care Facilities: Impact Of Age, Length Of Stay, Comorbidity, Frailty, And Dependence In Activities Of Daily Living. **Clinical Interventions in Aging**, v. 14, p. 1783–1795, 2019.

CIESIELSKA, N. *et al.* Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. **Review Psychiatria Polska**, v. 50, n. 5, p. 1039–1052, 2016.

CICONELLI, R. M. *et al.* Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). **Revista Brasileira de Reumatologia**, n. 32, p. 143–50, 1997.

CIPOLLE, R. J.; STRAND, L. M.; MORLEY, P. C. **Pharmaceutical Care Practice – The Clinician’s Guide**. New York: McGraw-Hill, p. 624, 2004.

CIPOLLE, R. J.; STRAND, L. M.; MORLEY, P. C. **Pharmaceutical Care Practice: The patient-centered approach to medication management**. 3rd. ed. New York: McGraw-Hill, 2012.

CLAXTON, A. J.; CRAMER, J.; PIERCE, C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. **Clinical Therapeutics**, v. 23, p. 1296–1310, 2001.

COBRETTI, M. R. *et al.* Medication regimen complexity in ambulatory older adults with heart failure. **Clinical Interventions in Aging**, v. 12, p. 679–686, 2017.

COCHRAN, W. G. The combination of estimates from different experiments. **Biometrics**, v. 10, p. 101–129, 1954.

COLAVECCHIA, A. C. *et al.* Discharge medication complexity and 30-day heart failure readmissions. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 13, n. 4, p. 857–863, 2017.

CONN, V. S.; RUPPAR, T. M. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: systematic review and meta-analysis. **Preventive Medicine**, v. 99, p. 269–276, 2017.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). Brasil. **Serviços Farmacêuticos: contextualização e arcabouço conceitual**. 2016. Disponível em: <http://www.cff.org.br/noticia.php?id=4324>. Acesso em: 26 Ago 2020.

CÓRRALO, V. S. *et al.* Polifarmácia e fatores associados em idosos diabéticos. **Revista de Salud Pública [online]**, v. 20, n. 3, p. 366–372, 2018.

CORRER, C. J. *et al.* Satisfação dos usuários com serviços da farmácia: tradução e validação do Pharmacy Services Questionnaire para o Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 25, n. 1, p. 87–96, 2009.

CORRER, C. J. *et al.* Tipos de serviços farmacêuticos Clínicos: o que dizem as revisões sistemáticas? **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 1, n. 2, p. 23–42, 2013.

D'AGOSTINO, R. B. *et al.* General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 117, n. 6, p. 743–53, 2008.

DELGADO-SILVEIRA, E. *et al.* The impact of Pharmacy Intervention on the treatment of elderly multi-pathological patients. **Farmacia Hospitalaria**, v. 39, n. 04, p. 192–202, 2015.

DIDONE, T. V. N. *et al.* Validação do questionário “Conocimiento del Paciente sobre sus Medicamentos” (CPM-ES-ES) [Validation of the "Conocimiento del Paciente sobre sus Medicamentos" (CPM-ES-ES) questionnaire]. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 9, p. 3539–3550, 2019.

DILORIO, C. *et al.* The epilepsy medication and treatment complexity index: Reliability and validity testing. **Journal of Neuroscience Nursing**, v. 35, n. 7, p. 155–162, 2003.

DILORIO, C. *et al.* Initial testing of the Antiretroviral Medication Complexity Index. **Journal of the Association of Nurses in AIDS Care**, v. 17, n. 5, p. 26–36, 2006.

DIERICH, M. T.; MUELLER, C.; WESTRA, B. L. Medication regimens in older home care patients. **Journal of Gerontological Nursing**, v. 37, p. 45–55, 2011.

DÍEZ-MANGLANO, J.; MUÑOZ, L. B. Simplified medication regimen and survival in polypathological patients. **Medicina Clínica**, v. 154, n. 7, p. 248–253, 2020.

DONABENDIAN, A. The definition of quality and approaches to its assessment. **Health Services Research**, v. 16, p. 236–237, 1981.

DONABEDIAN, A. Evaluating the quality of medical care. **The Milbank Quarterly**, v. 83, p. 691–729, 2005.

DONGRE, V. G. *et al.* Simultaneous determination of metoprolol succinate and amlodipine besylate in pharmaceutical dosage form by HPLC. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 46, n. 3, 583–586, 2008.

ELLIOTT, R. A. *et al.* Impact of an intervention to reduce medication regimen complexity for older hospital inpatients. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 35, n. 2, p. 217–224, 2013.

ELSEBAE, F.; ZHUA, Y. Fast gradient high-performance liquid chromatography method with UVc detection for simultaneous determination of seven angiotensin converting enzyme inhibitors together with hydrochlorothiazide in pharmaceutical dosage forms and spiked human plasma and urine. **Talanta**, v. 85, p. 123–129, 2011.

EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES. EBSEH. Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU/UFS) (Brasil). **Carta de serviço ao cidadão**. Aracaju. Disponível em: <http://www.ebserh.gov.br/documents/16756/0/CartaServicosCidadao/4e867be1-215e42d2-8e85-61b936218b89>. Acesso em: 20 de ago. 2020.

EUKEL, H. N. *et al.* An introductory pharmacy practice experience using simulated patient care activities in a pharmaceutical care laboratory environment. **Currents in Pharmacy Teaching and Learning**, v. 6, n. 5, p. 682–91, 2014.

EXECUTIVE SUMMARY OF THE THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM. NCEP. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). **Journal of the American Medical Association**, v. 285, n. 19, p. 2486–97, 2001.

FALUDI, A. A. *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 2, Supl. 1, p. 1–76, 2017.

FADARE, J. O. *et al.* Potential drug-drug interactions among elderly patients on anti-hypertensive medications in two tertiary healthcare facilities in Ekiti State, South-West Nigeria. **Sahel Medical Journal**, v. 19, n. 1, p. 32–37, 2016.

FEITOSA-FILHO, J. S. *et al.* Updated Geriatric Cardiology Guidelines of the Brazilian Society of Cardiology - 2019, **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 112, n. 5, p. 649–705, 2019.

FECHINE, B. R. A.; NICOLINO-TROMPIERI, N. The aging process: the main change that happens to the elderly over the years. **International Scientific Journal**, v. 1, n. 7, p. 106–194, 2012.

FERREIRA, J. M.; GALATO, D.; MELO, A. C. Medication regimen complexity in adults and the elderly in a primary healthcare setting: determination of high and low complexities. **Pharmacy Practice (Granada)**, v. 13, n. 4, p. 659, 2015.

FONG, J. H.; WILSON, F. A. Direct health expenditure among Medicare beneficiaries: which chronic diseases are more expensive? **PLOS ONE**, v. 14, n. 9, 2019.

FOX, C. S. *et al.* Lifetime risk of cardiovascular disease among individuals with and without diabetes stratified by obesity status in the Framingham Heart Study. **Diabetes Care**, v. 31, n. 8, p. 1582–4, 2008.

FRITSCH, M. A.; SHELTON P. S. Geriatric Polypharmacy: Pharmacist as Key Facilitator in Assessing for Falls Risk. **Clinics in Geriatric Medicine Journal**, v. 33, n. 2, p. 205–223, 2017.

FUNDO DE POPULAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. UNFPA. ONU. **Envelhecimento no Século XXI: Celebração e Desafio**. Resumo Executivo. 2012. Disponível em: https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/Portuguese-Exec-Summary_0.pdf. Acesso em: 22 ago. 2021.

GALATO, D.; SILVA, E. S.; TIBURCIO, L. S.; Estudo de utilização de medicamentos em idosos residentes em uma cidade do sul de Santa Catarina (Brasil): um olhar sobre a polimedicação. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. 6, p. 2899–905, 2010.

GALAZZI, A. *et al.* Attitudes towards polypharmacy and medication withdrawal among older inpatients in Italy. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 38, n. 2, p. 454–461, 2016.

GALLAGHER, J. *et al.* Structured Pharmacist Review of Medication in Older Hospitalised Patients: A Cost-Effectiveness Analysis. **Drugs & Aging**, v. 33, n. 4, p. 285–94, 2016.

GARÇÃO, J. A.; CABRITA, J. Evaluation of a pharmaceutical care program for hypertensive patients in rural Portugal. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 42, n. 6, p. 858–64, 2002.

GARCÍA-DELGADO, P. *et al.* Validación de un cuestionario para medir el conocimiento de los pacientes sobre sus medicamentos [Validation of a questionnaire to assess patient knowledge of their medicines]. **Atención Primaria**, v. 41, n. 12, p. 661–8, 2009.

GAZIANO, T. A. Reducing the growing burden of cardiovascular disease in the developing world. **Health Affairs**, v. 26, n. 1, p. 13–24, 2007.

GEORGE, J. *et al.* Development and validation of the medication regimen complexity index. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 38, n. 9, p. 1369–1376, 2004.

GEURTS, M. M. E. *et al.* Implications of a clinical medication review and a pharmaceutical care plan of polypharmacy patients with a cardiovascular disorder. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 38, p. 808–15, 2016.

GHIMIRE, S. *et al.* Medication Regimen Complexity and Adherence in Haemodialysis Patients: An Exploratory Study. **American Journal of Nephrology**, v. 43, n. 5, p. 318–24, 2016.

GOLBERT, A. *et al.* Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2019-2020). São Paulo: **Clannad Editora Científica**, 2020.

GOULDING, S. R. Inadequate prescription of drugs for elderly patients in outpatient care. **Journal of the American Medical Association Internal Medicine**, v. 164, n. 3, p. 305–312, 2004.

GÓMEZ, C. *et al.* Polypharmacy in the Elderly: A Marker of Increased Risk of Mortality in a Population-Based Prospective Study (NEDICES). **Gerontology**, v. 61, n. 4, p. 301–309, 2015.

GUTIÉRREZ-VALENCIA, M. *et al.* The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A systematic review. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 84, n. 7, p. 1432–1444, 2018.

HAJJAR, E.; CAFIERO, A. C.; HANLON, J. Polypharmacy in elderly patients. The **American Journal of Geriatric Pharmacotherapy**, v. 5, n. 2, p. 345–351, 2007.

HAGHI, M.; THUROW, K.; STOLL, R. Wearable Devices in Medical Internet of Things: Scientific Research and Commercially Available Devices. **Healthcare Informatics Research**, v. 23, n.1, p. 4–15, 2017.

HANLON, J. T. *et al.* A method for assessing drug therapy appropriateness. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 45, n. 10, p. 1045–105, 1992.

HARRIS, R. C.; JEAN, S. J. Characterization of the medication regimen complexity index in high-utilizer, adult psychiatric patients. **Mental Health Clinician**, v.10, n. 4, p. 207–214, 2020.

HARRISON, S. L. *et al.* Costs of potentially inappropriate medication use in residential aged care facilities. **BMC Geriatrics**, v. 18, n. 9. 2018

HATAH, E. *et al.* A systematic review and meta-analysis of pharmacist-led fee-for-services medication review. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 77, n. 1, p. 102–15, 2014.

HAYNES, R. B. *et al.* Interventions for enhancing medication adherence. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 16, n. 2, CD000011, 2008.

HIGGINS, J. P.; THOMPSON, S. G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. **Statistics in Medicine**, v. 21, p. 1539–1558, 2002.

HIRSCH, J. D. *et al.* Validation of a Patient-Level Medication Regimen Complexity Index as a Possible Tool to Identify Patients for Medication Therapy Management Intervention. **Pharmacotherapy**, v. 34, n. 8, p. 826–835, 2014.

HO, P. M.; BRYSON, C. L.; RUMSFELD, J. S. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. **Circulation**, v. 119, p. 3028–3035, 2009.

HOLT, S.; SCHMIEDL, S.; THÜRMANN, P. A. Potentially inappropriate medications in the elderly: The PRISCUS list. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 107, p. 543–551, 2010.

ISER, B. P. M. *et al.* Self-reported diabetes prevalence in Brazil: results from National Health Survey 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde [online]**, v. 24, n. 2, p. 305–314, 2015.

JACOBS, U. *et al.* The Influence of Cognition, Anxiety and Psychiatric Disorders over Treatment Adherence in Uncontrolled Hypertensive Patients. **PLoS One**, v. 6, n. 8, p. e22925, 2011.

JOHNSON, M. *et al.* Risk factors for an untoward medication event among elders in community-based nursing caseloads in Australia. **Public Health Nursing**, v. 22, n. 1, p. 36–44, 2005.

JOKANOVIC, N. *et al.* Prevalence and Factors Associated with Polypharmacy in Long-Term Care Facilities: A Systematic Review. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 16, n. 6, p. 535–535, 2015.

JOKANOVIC, N. *et al.* Pharmacist-led medication review in community settings: An overview of systematic reviews. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 13, n. 4, p. 661–685, 2016.

JUSTE, A. M. *et al.* Adherence to treatment of hypertension, hypercholesterolaemia and diabetes in an elderly population of a Spanish cohort. **Medicina Clínica**, v. 153, n. 1, p. 1–5, 2019.

KANG, J. M. *et al.* Montreal cognitive assessment reflects cognitive reserve. **BMC Geriatrics**, v. 18, n. 1, p. 261, 2018.

KENNEDY, J.; WOOD, E. G. Medication Costs and Adherence of Treatment Before and After the Affordable Care Act: 1999-2015. **American Journal of Public Health**, v. 106, p. 1804–7, 2016.

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. A. C. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. Rio de Janeiro, Brasil. Guanabara, 2013.

KOZMA, C. M.; REEDER, C. E.; SCHULZ, R. M. Economic, clinical, and humanistic outcomes: a planning model for pharmacoeconomic research. **Clinical Therapeutics**, v. 15, n. 6, p. 1121–32, 1993.

KUO, S. Z.; HAFTEK, M.; LAI, J. C. Factors associated with medication non-adherence in patients with end-stage liver disease. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 62, p. 543–549, 2017.

LALIC, S. *et al.* Polypharmacy and medication regimen complexity as risk factors for hospitalization among residents of long-term care facilities: a prospective cohort study. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 17, p. 1067.e1–1067.e6, 2016.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, v. 33, p. 159–174, 1977.

LANGHAMMER, B.; BERGLAND, A.; RYDWIK, E. The Importance of Physical Activity Exercise among Older People. **BioMed Research International**, 7856823, 2018.

LEE, M.; PARK, S.; LEE, K. S. Relationship between Morbidity and Health Behavior in Chronic Diseases. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 1, p. 121, 2020.

LIBBY, A. M. *et al.* Patient-level medication regimen complexity across populations with chronic disease. **Clinical Therapeutics**, v. 35, p. 385–398.e1, 2013.

LIMA-COSTA, M. F. *et al.* The Brazilian Longitudinal Study of Aging (ELSI-Brazil): Objectives and Design. **American Journal of Epidemiology**, v. 187, n. 7, p. 1345–1353, 2018.

LINJAKUMPU, T. *et al.* Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 55, n. 8, p. 809–17, 2002.

LINNEBUR, S. A. *et al.* Patient-level medication regimen complexity in older adults with depression. **Clinical Therapeutics**, v. 36, n. 11, p. 1538–1546, 2014.

LIU, D. *et al.* Simultaneous quantitative determination of olmesartan and hydrochlorothiazide in human plasma and urine by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography B**, v. 878, n. 9–10, 743–748, 2010.

LLOYD-JONES, D. M. *et al.* Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. **Circulation**, v. 113, n. 6, p. 791–8, 2006.

LOPES, L. M. *et al.* Use of potentially inappropriate medications by the elderly at home. **Ciência e saúde coletiva**, v. 21, n. 11, p. 3429–3438, 2016.

MALACHIAS, M. V. B. *et al.* 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3, Supl. 3 p. 1–83, 2016.

MALET-LARREA, A. *et al.* The impact of a Medication Review with Follow-up service on hospital admissions in aged polypharmacy patients. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 82, n. 3, p. 831–8, 2016.

MAHER, D. *et al.* Alterations in drug disposition in older adults: a focus on geriatric syndromes. **Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology**, v. 17, n. 1, p. 41–52, 2021.

MANSOOR, M. E. G.; BIFFI, E. C. A.; GERARDI, T. J. Prescrição inadequada de medicamentos a idosos portadores de doenças crônicas em um plano de saúde no município de São Paulo. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 18, n. 1, p. 151–164, 2015.

MANSUR, N.; WEISS, A.; BELOOSESKY, Y. Looking beyond polypharmacy: quantification of medication regimen complexity in the elderly. **The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy**, v. 10, n. 4, p. 223–229, 2012.

MANTEUFFEL, M. *et al.* Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines. **Journal of Women's Health**, v. 2, n. 2, p. 112–119, 2014.

MARCUM, Z. A.; HANLON, J. T.; MURRAY, M. D. Improving medication adherence and health outcomes in older adults: an evidence-based review of randomized controlled trials. **Drugs & Aging**, v. 34, p. 191–201, 2017.

MARESOVA, P. *et al.* Consequences of chronic diseases and other limitations associated with old age – a scoping review. **BMC Public Health**, v. 19, p. 1431, 2019.

MARQUES, C. T. **Structure and process indicators in the implementation of medication review service in ambulatory care**. 2015. 155 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2015.

MARQUES, T. C. *et al.* Evaluation of process indicators of a medication review service between pharmacists and physicians. **Journal of Evaluation in Clinical Practice**, p. 1–9, 2019.

MARTINS, N. F. F. *et al.* Letramento funcional em saúde e adesão à medicação em idosos: revisão integrativa. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 70, n. 4, p. 868–874, 2017.

MARTIN, S. *et al.* The antiretroviral regimen complexity index: A novel method of quantifying regimen complexity. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 45, n. 5, p. 535–544, 2007.

MARTÍNEZ, B. B.; FERREIRA, N. C. Avaliação da complexidade da farmacoterapia em diabéticos. **Revista Médica De Minas Gerais**. v. 22 n. 2, p 133–138, 2012.

MARUSIC, S. *et al.* The effect of pharmacotherapeutic counseling on readmissions and emergency department visits. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 35, n.1, p. 37–44, 2013.

MASSA, K. H. C.; DUARTE, Y. A. O.; CHIAVEGATTO-FILHO, A. D. P. Análise da prevalência de doenças cardiovasculares e fatores associados em idosos, 2000-2010. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 1, p. 105–114, 2019.

MASNOON, N. *et al.* What is polypharmacy? A systematic review of definitions. **BMC Geriatrics**, v. 7, n. 17, p. 230, 2017.

MAZLOOMY, S. S. *et al.* A study of the knowledge, attitudes, and practices (KAP) of the women referred to health centers for cardiovascular disease (CVDs) and their risk factors. **Health Care for Women International**, v. 35, n. 1, p. 50–9, 2014.

MCDONALD, H. P.; GARG, A. X.; HAYNES, R. B. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. **Journal of the American Medical Association**, v. 288, n. 9, p. 2868–79, 2002.

MCDONALD, M. V. *et al.* Outcomes of clinical decision support (CDS) and correlates of CDS use for home care patients with high medication regimen complexity: a randomized trial. **Journal of Evaluation in Clinical Practice**, v. 22, p. 10–19, 2016.

MDA, S. B.; REINERS, A. A. O.; MARCON, S. S. Knowledge about hypertension and factors associated with the non-adherence to drug therapy. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 22, p. 491–498, 2014.

MEID, A. D. *et al.* The impact of pharmaceutical care interventions for medication underuse in older people: a systematic review and meta-analysis. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 80, n. 4, p. 768–76, 2015.

MELCHIORS, A. C.; CORRER, C. J.; FERNÁNDEZ-LLIMOS, F. Translation and validation into Portuguese language of the medication regimen complexity index. **Arquivos Brasileiros De Cardiologia**, v. 89, n. 4, p. 210–218, 2007.

MENSAH, G. A.; BROWN, D. W. An overview of cardiovascular disease burden in the United States. **Health Affairs**, v. 26, n. 1, p. 38–48, 2007.

MESSERLI, M. *et al.* Impact of a community pharmacist-led medication review on medicines use in patients on polypharmacy - a prospective randomised controlled trial. **BMC Health Services Research**, v. 16, n. 1, p. 145, 2016.

MICROMEDEX ® 2.0, **DISPOSITIVO MÓVEL**, 2014. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com.ez20.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/OS/E74A28/PFActioI d/pf.Home page>. Acesso em: 19 de ago. 2020.

MILECH, A. O.; OLIVEIRA, J. E. P.; VENCIO, S. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016). São Paulo: **A.C. Farmacêutica**, 2016.

MOHAMMED, M. A.; MOLES, R. J.; CHEN, T. F. Medication-related burden and patients' lived experience with medicine: a systematic review and metasynthesis of qualitative studies. **BMJ Open**, v. 6, n. e010035, 2016.

MOON, J. H. *et al.* Is Polypharmacy Associated with Cognitive Frailty in the Elderly? Results from the Korean Frailty and Aging Cohort Study. **The Journal of Nutrition, Health and Aging**, v. 23, n. 10, p. 958–965, 2019.

MUKETE, B. N.; FERDINAND, K. C. Polypharmacy in Older Adults With Hypertension: A Comprehensive Review. **Journal of Clinical Hypertension** (Greenwich, Conn.), v. 18, n. 1, p. 10–8, 2016.

NASREDDINE, Z. S. *et al.* The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 53, n. 4, p. 695–699, 2005.

NASCIMENTO, M. O.; DOURADO, C. S. M. E.; NASCIMENTO, D. O. Therapeutic complexity of diabetic patients in primary care. **Revista de Ciências Médicas**, v. 27, n. 1, p. 1–10, 2018.

NILSON, E. A. F. *et al.* Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 44, p. e32, 2020.

NGUYEN, K. A. *et al.* A comprehensive review and meta-analysis of risk factors for statin-induced myopathy. **European Journal Clinical Pharmacology**, n. 74, p. 1099–1109, 2018.

NUNES, B. P. *et al.* Hospitalization in the elderly: association with multimorbidity, primary care and health insurance. **Annual Review of Public Health**, v. 51, p. 43, 2017.

OCAMPO, C. C. *et al.* Implementation of medication review with follow-up in a Spanish community pharmacy and its achieved outcomes. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 37, n. 5, p. 931–40, 2015.

OLIVEIRA, M. G. *et al.* Brazilian consensus of potentially inappropriate medication for elderly people. **Geriatrics Gerontology and Aging**, v. 10, n. 4, p. 168–181, 2016.

OLIVEIRA, M. P. F.; NOVAES M. R. C. G. Drug-related problems in institutionalized elderly in Brasilia. **Biomedicine & Aging Pathology**, v. 1, n. 3, p. 179–184, 2011.

OLIVEIRA-FILHO, A. D. *et al.* Otimização da Adesão Terapêutica Pós-Alta Hospitalar de Pacientes com DCV: Ensaio Clínico Randomizado - Estudo Piloto. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 103, n. 6, p. 502–512, 2014.

OLSON, C.; DIERICH, M.; WESTRA, B. Automation of a high risk medication regime algorithm in a home health care population. **Journal of Biomedical Informatics**, v. 51, p. 60–7, 2014.

OLSON, C. H. *et al.* Clustering of elderly patient subgroups to identify medication- related readmission risks. **International Journal of Medical Informatics**, v. 85, p. 43–52, 2016.

O'MAHONY, D. *et al.* STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. **Age and Ageing**, v. 44, n. 2, p. 213–218, 2015.

O'MAHONY, D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 13, n. 1, p. 15–22, 2020.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Folha informativa - Envelhecimento e saúde - 2018**. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5661:folha-informativa-envelhecimento-e-saude&Itemid=820. Acesso em: 15 set. 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. OMS. **Relatório mundial de envelhecimento e saúde, 2015**. Disponível em: <http://sbgg.org.br/wp-content/uploads/2015/10/OMS-ENVELHECIMENTO-2015-port.pdf>. Acesso em: 22 ago. 2020.

ORTMAN, J. M.; VELKOFF, V. A.; HOGAN, H. **An Aging Nation: The Older Population in the United States - Population Estimates and Projections**. U.S. Census Bureau, 2014. Disponível em: <https://www.census.gov/prod/2014pubs/p25-1140.pdf>. Acesso em: 22 ago. 2020.

OSTERBERG, L.; BLASCHKE, T. Adherence to medication. **The New England Journal of Medicine**, v. 353, p. 487–497, 2005.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). Washington. **Guidelines for the Development of Pharmaceutical Services in Primary Health Care. 2011**. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=14678&Itemid. Acesso em: 22 ago. 2020.

PANTUZZA L. L. N. *et al.* Factors associated with high medication regimen complexity in primary care older adults in Brazil. **European Geriatric Medicine**, v. 11, n. 2, p. 279–287, 2020.

PANTUZZA, L. L. *et al.* Validation and standardization of the Brazilian version of the Medication Regimen Complexity Index for older adults in primary care. **Geriatrics & Gerontology International**, v. 18, n. 6, p. 853–859, 2018.

PANTUZZA, L. L. *et al.* Association between medication regimen complexity and pharmacotherapy adherence: a systematic review. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 73, n. 1475–1489, 2017.

PAQUIN, A. M. *et al.* Complexity perplexity: a systematic review to describe the measurement of medication regimen complexity. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 12, n. 6, p. 829–840, 2013.

PARTRIDGE, L., DEELEN, J., SLAGBOOM, P. E. Facing up to the global challenges of ageing. **Nature**, v. 561, p. 45–56, 2018.

PAYNE, R. A. *et al.* Is polypharmacy always hazardous? A retrospective cohort analysis using linked electronic health records from primary and secondary care. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 77, n. 6, p. 1073–82, 2014.

PERDUE, W. C.; STONE, L. A.; GOSTIN, L. O. The built environment and its relationship to the public's health: the legal framework. **American Journal of Public Health**, v.93, n. 9, p.1390–94, 2003.

PEREIRA, K. *et al.* Polypharmacy among the elderly: a population-based study. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. 2, p. 335–344, 2017.

PHARMACEUTICAL CARE NETWORK EUROPE (PCNE). **Classification for Drug related problems**, 2006. Disponível em: http://www.pcne.org/upload/files/16_PCNE_classification_V5.01.pdf. Acesso em: 21 ago. 2020.

PHARMACEUTICAL CARE NETWORK EUROPE (PCNE). Europe. **Medication review definition approved**. 2016. Disponível em: <http://www.pcne.org/news/35/medication-review-definition-approved>. Acesso em: 02 ago. 2020.

PHARMACEUTICAL SOCIETY OF AUSTRALIA. **Guidelines for pharmacists providing medicines use review (MedsCheck) and diabetes medication management (Diabetes MedsCheck) services**. Deakin West: PSA, 2012. Disponível em: <http://www.psa.org.au/downloads/ent/uploads/filebase/guidelines/3612-medscheck-guidelines-c.pdf>. Acesso em: 23 ago. 2020.

PHARMACEUTICAL SOCIETY OF AUSTRALIA. **Guidelines for pharmacists providing Home Medicines Review (HMR) services**. Deakin West: PSA, 2011a. Disponível em: <http://www.psa.org.au/downloads/practice-guidelines/home-medicines-review-services.pdf>. Acesso em: 23 ago. 2020.

PHARMACEUTICAL SOCIETY OF AUSTRALIA. **Guidelines for pharmacists providing Residential Medication Management Review (RMMR) and Quality Use of Medicines (QUM) services**. Deakin West: PSA, 2011b. Disponível em: <http://www.psa.org.au/downloads/practice-guidelines/rmmr-and-qum-services.pdf>. Acesso em: 23 ago. 2020.

PHILBRICK, A. M. *et al.* Medication discrepancies associated with subsequent pharmacist-performed medication reconciliations in an ambulatory clinic. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 55, n. 1, p. 77–80, 2015.

PRÉCOMA, D. B. *et al.* Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. **Arquivos Brasileiro de Cardiologia**, [online]. ahead print, PP.0–0, 2019.

RADOVANOVIC, C. A. T. *et al.* Hipertensão arterial e outros fatores de risco associados às doenças cardiovasculares em adultos. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 22, n. 4, p. 547–553, 2014.

RASCATI, K. L. *Essentials of Pharmacoeconomics*. 2nd Edition **Lippincott Williams & Wolters Kluwer Health**, 2013.

RASELLA, D. *et al.* Impact of primary health care on mortality from heart and cerebrovascular diseases in Brazil: a nationwide analysis of longitudinal data. **The BMJ**, v. 349, g. 4014, 2014.

RENAUDIN, P. *et al.* Do pharmacist-led medication reviews in hospitals help reduce hospital readmissions? A systematic review and meta-analysis. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 82, n. 6, p. 1660–1673, 2016.

REIS, W. C. T. **Revisão de prescrições em hospital universitário brasileiro de grande porte**. 2015. 117 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2015.

REZENDE, K. R. *et al.* Determination of captopril in human plasma, using solid phase extraction and high-performance liquid chromatography, coupled to mass spectrometry: Application to bioequivalence study. **Journal of Chromatography B**, v. 850, n. 1–2, p. 59–67, 2006.

RIDKER, P. M. *et al.* Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. **Journal of the American Medical Association**, v. 297, n. 6, p. 611–9, 2007.

RIDKER, P. M. *et al.* C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. **Circulation**, v. 118, n. 22, p. 2243–51, 2008.

RIGONI, C. C. *et al.* Pharmacotherapy review: a proposal to improve medication adherence among hypertensive patients. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 51, n. 4, p. 763–73, 2015.

RISSARDO, L. K. *et al.* Sentimentos de residir em uma instituição de longa permanência: percepção de idosos asilados. **Revista enfermagem UERJ**, v. 20, n. 3, p. 380–5, 2012.

ROLLASON, V.; VOGT, N. Reduction of polypharmacy in the elderly: a systematic review of the role of the pharmacist. **Drugs & Aging**, v. 20, n. 11, p. 817–832, 2003.

ROSA, M. Q. M. *et al.* Disease and Economic Burden of Hospitalizations Attributable to Diabetes Mellitus and Its Complications: A Nationwide Study in Brazil. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 2, p. 294, 2018.

ROSE, O. *et al.* Priority Setting and Influential Factors on Acceptance of Pharmaceutical Recommendations in Collaborative Medication Reviews in an Ambulatory Care Setting - Analysis of a Cluster Randomized Controlled Trial (WestGem-Study). **PLoS One**, v. 11, n. 6, p. e0156304, 2016.

ROUX, B. *et al.* Potentially inappropriate medications in older adults: a population-based cohort study. **Family Practice**, v. 37, n. 2, p. 173–179, 2020.

RUHM, C. J. Drug poisoning deaths in the United States, 1999–2012: a statistical adjustment analysis. **BMC Population Health Metrics**, v. 14, p. 2, 2016.

RUTHS, S.; STRAAND, J.; NYGAARD, H. Multidisciplinary medication review in nursing home residents: What are the most significant drug-related problems? The Bergen District Nursing Home (BEDNURS) study. **Quality & Safety in Health Care**, v. 12, p. 176–180, 2003.

RUZIEH, M. *et al.* A Multimorbidity-Based, Risk-Stratified Reanalysis of the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Trial. **Drugs Aging**, v. 37, p. 839–844, 2020.

SAYIN, Z. *et al.* Polypharmacy, potentially inappropriate prescribing and medication complexity in Turkish older patients in the community pharmacy setting. **Acta Clinica Belgica**, p. 1–7, 2020.

SALEM, I. *et al.* A selective and rapid method for the quantification of captopril in human plasma using liquid chromatography / selected reaction monitoring mass spectrometry. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 37, n. 5, 1073–80, 2005.

SAMPAIO, H. A. C. *et al.* Letramento em saúde de diabéticos tipo 2: fatores associados e controle glicêmico. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 3, p. 865–874, 2015.

SANTOS, A. P. *et al.* An analysis of the quality studies that evaluate potentially inappropriate drug therapy. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 9, n. 10, p. 313–320, 2015a.

SANTOS, A. P. *et al.* Conceptualizing and measuring potentially inappropriate drug therapy. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 40, n. 2, p. 167–176, 2015b.

SANTOS-JÚNIOR, G. A. *et al.* Quality indicators to medication review services: evaluation of the structure. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 34, n. 6, p. 1172–9, 2015.

SANTOS-PÉREZ, M. I. *et al.* A polypharmacy risk prediction model for elderly patients based on sociodemographic and clinical factors. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 56, n. 12, p. 577–584, 2018.

SANTOS, T. O. *et al.* Drug interactions among older adults followed up in a comprehensive medication management service at Primary Care. **Einstein - São Paulo**, v.17, n. 4, p. 1–9, 2019.

SANTSCHI, V. *et al.* Improving blood pressure control through pharmacist interventions: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of the American Heart Association**, v. 3, n. 2, p. e000718, 2014.

SARDINHA, A. H. L. *et al.* Adesão dos idosos com doenças crônicas ao tratamento medicamentoso. **Revista de Pesquisa em Saúde**, v. 16, n. 3, p. 154–158, 2015.

SCHARDT, C. *et al.* Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. **BMC Medical Informatics and Decision Making**, v. 7, p. 16, 2007.

SCHIMIDT, T. C. G.; DA SILVA, M. J. P. The perception and understanding of health professionals and undergraduate students regarding aging and the elderly. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 46, n. 3, p. 612–617, jun. 2012.

SCHMIDT, M. I. *et al.* Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **The Lancet**, v. 377, n. 9781, p. 1949–1961, 2011.

SCHMIDT, S. J. *et al.* Individual factors increasing complexity of drug treatment-a narrative review. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 76, n. 6, p. 745–754, 2020.

SCHOONOVER, H. *et al.* Predicting potential postdischarge adverse drug events and 30-day unplanned hospital readmissions from medication regimen complexity. **Journal of Patient Safety**, v. 10, n. 4, p. 186–91, 2014.

SCHULZ, K. F.; ALTMAN, D. G.; MOHER, D. for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. **Open Medicine**, v. 4, n. 1, p. 60–68, 2010.

SHEA, B. J. *et al.* Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **BMC Medical Research Methodology**, v. 7, p. 10, 2007.

SCHWARTZ, J. B. *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. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 67, n. 2, p. 371–380, 2019.

SCORTEGAGNA, H. M. *et al.* Letramento funcional em saúde de idosos hipertensos e diabéticos atendidos na Estratégia Saúde da Família. **Escola Anna Nery**, v. 25, n. 4, p. 1–7, 2021.

SILVA, A. L. *et al.* Utilização de medicamentos por idosos brasileiros, de acordo com a faixa etária: um inquérito postal. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 6, p. 1033–1045, 2012a.

SILVA, D. T. **Efeito de intervenções farmacêuticas em instituições de longa permanência para idosos: enfoque no sistema de uso de medicamentos.** 2012. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Sergipe - UFS, São Cristóvão, 2012.

SILVA, D. T. *et al.* Analysis of research quality regarding pharmaceutical intervention in elderly residents of long-term care facilities: a systematic review. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 58, n. 7, p. 1404–1406, 2010.

SILVA, L. P. A. **Orçamento temático de acesso a medicamentos: Análise de 10 anos de recursos federais destinados à Assistência Farmacêutica** - Avaliação das execuções financeiras do ministério da saúde com medicamentos de 2008 a 2018. (2019). Disponível em: <https://www.inesc.org.br/orcamento-tematico-de-acesso-a-medicamentos-serie-historica-2008-2018/> Acesso em: 21 de jun. 2020

SILVA, R. M.; CAETANO, R. Gastos com pagamentos no Programa Aqui Tem Farmácia Popular: evolução entre 2006-2014. **Physis Revista de Saúde Coletiva**, v. 28, n. 1, p. 1–30, 2018.

SILVA, R. O. S. *et al.* Pharmacist-participated medication review in different practice settings: Service or intervention? An overview of systematic reviews. **PLoS One**, v. 14, n. 1, p. e0210312, 2019.

SILVA, R.; SCHMIDT, O. F.; SILVA, S. Polypharmacy in geriatrics. **Revista da AMRIGS**, v. 56, n. 2, p. 164–174, 2012_b.

SILVEIRA, E. A.; DALASTRA, L.; PAGOTTO, V. Polifarmácia, doenças crônicas e marcadores nutricionais em idosos da comunidade. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 17, n. 4, p. 818–829, 2014.

SILVESTRE, S. D. *et al.* Prescription of potentially inappropriate medication for the elderly: comparing health service providers. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 22, n. 2, e180184, 2019.

SIMÃO, A. F. *et al.* Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 6, Supl. 2, p. 1–63, 2013.

SIMMONDS, M. Quantifying the risk of error when interpreting funnel plots. **Systematic Reviews**, v. 4, p. 24, 2015.

SISTEMA SANITÁRIO PÚBLICO ANDALUZ (ESPANHA). **Pharmaceutical Society of Australia. Guía de trabajo para la revisión sistemática de medicación en pacientes polimedicados em Atención Primaria. Andaluz: SSPA, 2013.** Disponível em: <http://www.cadime.es/es/destacado.cfm?iid=guia-revision-medicacion-polimedicados#.WBzZ0dIrLMw>. Acesso em: 21 de ago. 2020.

SLUGGETT, J. K. *et al.* Impact of Medication Regimen Simplification on Medication Administration Times and Health Outcomes in Residential Aged Care: 12 Month Follow Up of the SIMPLER Randomized Controlled Trial. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 4, p. 1053, 2020.

SOARES, M. A.; FERNANDEZ-LLIMOS, F.; CABRITA, J. Critérios de avaliação de prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados: Uma Revisão Sistemática. **Acta Médica Portuguesa**, v. 24, n. 5, p. 775–784, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA.; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES.; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Diretriz Brasileira de Prevenção de doença Cardiovascular em paciente com diabetes. **Clannad Editora Científica**, 2017. Disponível em: https://www.editoraclannad.com.br/wp-content/uploads/2016/03/12_Diretriz-Brasileira-SBEMSBDSC_Site-Sociedade_17SET18.pdf

SPIRIT. **Translations.** 2020. Disponível em: <https://www.spirit-statement.org/spiritstatement/translations/>. Acesso em: 18 jan. 2022

STANGE, D. *et al.* Reducing Cardiovascular Medication Complexity in a German University Hospital: Effects of a Structured Pharmaceutical Management Intervention on Adherence. **Journal of Managed Care Pharmacy**, v. 19, n. 5, p. 396–407, 2013.

STONE, V. E. *et al.* Antiretroviral regimen complexity, self-reported adherence, and HIV patients' understanding of their regimens: survey of women in the her study. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 28, n. 2, p. 124–131, 2001.

STORMS, H. *et al.* Prevalence of inappropriate medication use in residential long-term care facilities for the elderly: A systematic review. **European Journal of General Practice**, v. 23, n. 1, p. 69–77, 2017.

STROUP, D. F. *et al.* Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. **Journal of the American Medical Association**, v. 283, n. 15, p. 2008–12, 2000.

SUN, G. Z. *et al.* High prevalence of dyslipidemia and associate risk factors among rural Chinese adults. **Lipids in Health and Disease**, v. 12, n. 13 p. 189, 2014.

TAN, C. *et al.* Utility of the Morisky Medication Adherence Scale in gout: a prospective study. **Patient Prefer Adherence**, v.10, p. 2449–2457, 2016.

TANG, M. M.; WOLLSSEN, M. G.; AAGAARD, L. Pain monitoring and medication assessment in elderly nursing home residents with dementia. **Journal of research in pharmacy practice**, v. 5, n. 2, p. 126, 2016.

TAVARES, N. U. L. *et al.* Fatores associados à baixa adesão ao tratamento medicamentoso em idosos. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 6, p. 1092–101, 2013.

TELLES, J. L.; BORGES, A. P. A. Velhice e Saúde na Região da África Subsaariana: uma agenda urgente para a cooperação internacional. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, n. 12, 2013.

THAPA, P. *et al.* Pharmacist-led intervention on chronic pain management: A systematic review and meta-analysis. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 87, n. 8, p. 3028–3042, 2021.

THEME-FILHA, M. M. *et al.* Prevalência de doenças crônicas não transmissíveis e associação com autoavaliação de saúde: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, n. 2, p. 83–96, 2015.

THE NORDIC COCHRANE CENTRE. RevMan [computer program]. Version 5.3.5. Copenhagen, Denmark: **The Cochrane Collaboration**, 2015.

THIRUCHELVAM, K *et al.* Residential Aged Care Medication Review to Improve the Quality of Medication Use: A Systematic Review. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 18, n. 1, p. 87.e1–87.e14, 2017.

THIYAGARAJAN, J. A. *et al.* Redesigning care for older people to preserve physical and mental capacity: WHO guidelines on community-level interventions in integrated care. **PLOS Medicine**. v. 16, n. 10, p. e1002948, 2019.

ULBRICH, A. H. D. P. S.; CUSINATO, C. T.; GUAHYBA, R. S. Potentially inappropriate medications (PIMs) in the elderly patient: prevalence study in a tertiary hospital in Brazil. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 8, n. 3, p. 14–18, 2017.

UNITED NATIONS - DEPARTAMENT OF ECONOMIC AND SOCIAL AFFAIRS. World Population Prospects 2019. Disponível em:

https://population.un.org/wpp2019/Publications/Files/WPP2019_Highlights.pdf. Acesso em: 15 set. 2020.

VARGA, S. *et al.* Hospitalization rates during potentially inappropriate medication use in a large population-based cohort of older adults. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 83, p. 2572–2580, 2017.

VELOSO, R. C. S. G. *et al.* Fatores associados às interações medicamentosas em idosos internados em hospital de alta complexidade. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 24, n. 1, p. 17–26, 2019.

VINCENT, G. K.; VELKOFF, V. A. The next four decades, The Older Population in the United States: 2010 to 2050. Current Population Reports, Washington, D.C: U.S. **Census Bureau**, p.25–1138, 2015.

VRDOLJAK, D.; BOROVAC, J. A. Medication in the elderly-considerations and therapy prescription guidelines. **Acta Medica Academica**, v. 44, n. 2, p. 159–68, 2015.

WASTEESON, J. W. W. *et al.* Remaining Life Expectancy With and Without Polypharmacy: A Register-Based Study of Swedes Aged 65 Years and Older. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 17, n. 1, p. 31–35, 2016.

WEISS, B. D. *et al.* Improving the Effectiveness of Medication Review: Guidance from the Health Literacy Universal Precautions Toolkit. **Journal of the American Board of Family Medicine**, v. 29, n. 1, p. 18–23, 2016.

WEISS, C. O. *et al.* Multimorbidity and evidence generation. **Journal of General Internal Medicine**, v. 29, p. 653–60, 2014

WELLS, G. A. *et al.* **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.** Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp Acesso em: 19 mai. 2018.

WENGER, N. S.; ROTH, C. P.; SHEKELLE, P. ACOVE Investigators. Introduction to the assessing care of vulnerable elders-3 quality indicator measurement set. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 55, n. 2, p. S247–52, 2007.

WHITE, C. M.; SCHLESSELMANN, L. Instructing pharmacy students with interactive clinical cases. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 65, n. 17, p. 1598–9, 2008.

WILCOXON, F. Individual Comparisons by Ranking Methods. **Biometrics Bulletin**, v. 1, n. 6, pp. 80-83, 1945.

WILLSON, M. N.; GREER, C. L.; WEEKS, D. L. Medication regimen complexity and hospital readmission for an adverse drug event. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 48, p. 26–32, 2014.

WIMMER, B. C. *et al.* Clinical outcomes associated with medication regimen complexity in older people: a systematic review. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 65, p. 747–753, 2017.

WIMMER, B. C. *et al.* Medication regimen complexity and unplanned hospital readmissions in older people. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 48, p. 1120–1128, 2014a.

WIMMER, B. C. *et al.* Polypharmacy and medication regimen complexity as factors associated with hospital discharge destination among older people: a prospective cohort study. **Drugs & Aging**, v. 31, n. 8, p. 623–630, 2014b.

WIMMER, B. C. *et al.* Factors associated with medication regimen complexity in older people: a cross-sectional population-based study. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 71, n. 9, p. 1099–1108, 2015.

WIMMER, B.C. *et al.* Medication regimen complexity and number of medications as factors associated with unplanned hospitalizations in older people: a population-based cohort study. **The Journals of Gerontology Series a Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 71, p. 831–837, 2016a.

WIMMER, B.C. *et al.* Medication regimen complexity and polypharmacy as factors associated with all-cause mortality in older people: a population- based cohort study. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 50, p. 89–95, 2016b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Medicines Policy 2020: Towards efficient, safe, rational and cost-effective use of medicines**. Helsink. 2011. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19762en/s19762en.pdf>. Acesso em: 03 ago. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global strategy and action plan on ageing and health (2016-2020)**. Disponível em: <https://www.who.int/ageing/GSAP-Summary-EN.pdf?ua=1>. Acesso em: 15 set. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **65th World Health Assembly closes with new global health measures**. Disponível em: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2012/what65_closes_20/20526/en/. Acesso em: 21 de nov. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guideline for ATC classification and DDD assignment**. Oslo, Norway: Who Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2013. Disponível em: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Acesso em: 21 de ago. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Preventing chronic diseases a vital investment**. WHO, 2008. Disponível em: http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/contents/en/. Acesso em: 21 de ago. 2020.

WORLD POPULATION PROSPECTS. United Nations - **Departament of economic and social affairs**. WPP. 2019. Disponível em: https://population.un.org/wpp2019/Publications/Files/WPP2019_Highlights.pdf. Acesso em: 15 set. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **World report on aging and health**. WHO. 2015. Disponível em: <https://sbgg.org.br/wp-content/uploads/2015/10/OMS-ENVELHECIMENTO-2015-eng.pdf>. Acesso em: 14 de nov. 2021.

XAVIER, H. T. *et al.* V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 4, Supp. l 1, p. 1–20, 2013.

YAM, F. K. *et al.* Changes in medication regimen complexity and the risk for 90-day hospital readmission and/or emergency department visits in US Veterans with heart failure. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 12, p. 713–721, 2016.

YANG, L.; ZHAO, K.; FAN, Z. Exploring Determinants of Population Ageing in Northeast China: From a Socio-Economic Perspective. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 21, p. 4265, 2019.

YEH, A.; SHAH-MANEK, B.; LOR, K. B. Medication regimen complexity and A1C goal attainment in underserved adults with type 2 diabetes. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 51, p. 111–117, 2017.

ZHAN, C. *et al.* Potentially inappropriate use of drugs in the elderly in the community: results from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. **Journal of the American Medical Association**, v. 286, n. 22, p. 2823–2829, 2001.

ZHAO, Y. *et al.* Cohort Profile: The China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS). **International Journal of Epidemiology**, v. 43, n. 1, p. 61–68, 2014.

ZHAO, C. *et al.* Prevalence and correlates of chronic diseases in an elderly population: a community-based survey in Haikou. **PLOS ONE**, v. 13, n. 6, 2018.

ZINT, K. *et al.* Impact of drug interactions, dosage, and duration of therapy on the risk of hip fracture associated with benzodiazepine use in older adults. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v.19, n.12, p. 1248–1255, 2010.



APÊNDICES

APÊNDICE 01

APÊNDICE 01 - Estratégia de pesquisa completa em base de dados

- **PubMed**

#1	Search (((((((((((("Outcome Assessment (Health Care)"[Mesh]) OR "Patient Outcome Assessment"[Mesh]) AND "Drug Therapy"[Mesh]) OR "Polypharmacy"[Mesh]) OR Complexity) OR "Drug therapy complexity") OR "Medication complexity") OR "Medication regimen") OR "Medication regimen complexity") OR "Regimen complexity") OR "Treatment complexity") AND "Medication regimen complexity index") OR "MRCI"
#2	Search (((((((((((("Outcome assessment ") OR "Patient Outcome Assessment ") AND "Drug Therapy ") OR "Polypharmacy") OR Complexity) OR "Drug therapy complexity") OR "Medication complexity") OR "Medication regimen") OR "Medication regimen complexity") OR "Regimen complexity") OR "Treatment complexity") AND "Medication regimen complexity index") OR "MRCI"
#3	Search (("Outcome assessment") OR "Assessment, Outcome") OR "Assessments, Outcome") OR "Outcome Assessments") OR "Outcomes Assessment") OR "Assessment, Outcomes") OR "Assessments, Outcomes") OR "Outcomes Assessments") OR "Outcomes Research") OR "Research, Outcomes") OR "Outcome Studies") OR "Outcome Study") OR "Studies, Outcome") OR "Study, Outcome") OR "Outcome Measures") OR "Measure, Outcome") OR "Measures, Outcome") OR "Outcome Measure") OR "Patient Outcome Assessment") OR "Assessments, Patient Outcome") OR "Outcome Assessments, Patient") OR "Patient Outcome Assessments") OR "Assessment, Patient Outcomes") OR "Patient Outcomes Assessment") OR "Outcomes Assessments, Patient") OR "Patient-Centered Outcomes Research") OR "Patient Centered Outcomes Research") OR "Research, Patient-Centered Outcomes") OR "Assessment, Patient Outcome") OR "Outcome Assessment, Patient") AND "Drug Therapy") OR "Therapy, Drug") OR "Drug Therapies") OR "Therapies, Drug") OR Chemotherapy) OR Chemotherapies) OR Pharmacotherapy) OR Pharmacotherapies) OR Polypharmacy) OR Complexity) OR "Drug therapy complexity") OR "Medication complexity") OR "Medication regimen") OR "Medication regimen complexity") OR "Regimen complexity") OR "Treatment complexity") AND "Medication regimen complexity index") OR "MRCI"

APÊNDICE 01 (Continuação) - Estratégia de pesquisa completa em base de dados

• Scopus

#1	(ALL ("Medication regimen complexity index") OR ALL ("MRCI"))
#2	(ALL ("Drug Therapy") OR ALL ("Therapy, Drug") OR ALL ("Drug Therapies") OR ALL ("Therapies, Drug") OR ALL (chemotherapy) OR ALL (chemotherapies) OR ALL (pharmacotherapy) OR ALL (pharmacotherapies) OR ALL (polypharmacy) OR ALL (complexity) OR ALL ("Drug therapy complexity") OR ALL ("Medication complexity") OR ALL ("Medication regimen") OR ALL ("Medication regimen complexity") OR ALL ("Regimen complexity") OR ALL ("Treatment complexity"))
#3	(ALL ("Outcome assessment") OR ALL ("Assessment, Outcome") OR ALL ("Assessments, Outcome") OR ALL ("Outcome Assessments") OR ALL ("Outcomes Assessment") OR ALL ("Assessment, Outcomes") OR ALL ("Assessments, Outcomes") OR ALL ("Outcomes Assessments") OR ALL ("Outcomes Research") OR ALL ("Research, Outcomes") OR ALL ("Outcome Studies") OR ALL ("Outcome Study") OR ALL ("Studies, Outcome") OR ALL ("Study, Outcome") OR ALL ("Outcome Measures") OR ALL ("Measure, Outcome") OR ALL ("Measures, Outcome") OR ALL ("Outcome Measure") OR ALL ("Patient Outcome Assessment") OR ALL ("Assessments, Patient Outcome") OR ALL ("Outcome Assessments, Patient") OR ALL ("Patient Outcome Assessments") OR ALL ("Assessment, Patient Outcomes") OR ALL ("Patient Outcomes Assessment") OR ALL ("Outcomes Assessments, Patient") OR ALL ("Patient-Centered Outcomes Research") OR ALL ("Patient Centered Outcomes Research") OR ALL ("Research, Patient-Centered Outcomes") OR ALL ("Assessment, Patient Outcome") OR ALL ("Outcome Assessment, Patient"))
#4	#1 AND #2 AND #3
#5	((ALL ("Medication regimen complexity index") OR ALL ("MRCI"))) AND ((ALL ("Drug Therapy") OR ALL ("Therapy, Drug") OR ALL ("Drug Therapies") OR ALL ("Therapies, Drug") OR ALL (chemotherapy) OR ALL (chemotherapies) OR ALL (pharmacotherapy) OR ALL (pharmacotherapies) OR ALL (polypharmacy) OR ALL (complexity) OR ALL ("Drug therapy complexity") OR ALL ("Medication complexity") OR ALL ("Medication regimen") OR ALL ("Medication regimen complexity") OR ALL ("Regimen complexity") OR ALL ("Treatment complexity"))) AND ((ALL ("Outcome assessment") OR ALL ("Assessment, Outcome") OR ALL ("Assessments, Outcome") OR ALL ("Outcome Assessments") OR ALL ("Outcomes Assessment") OR ALL ("Assessment, Outcomes") OR ALL ("Assessments, Outcomes") OR ALL ("Outcomes Assessments") OR ALL ("Outcomes Research") OR ALL ("Research, Outcomes") OR ALL ("Outcome Studies")

APÊNDICE 01 (Continuação) - Estratégia de pesquisa completa em base de dados

OR ALL ("Outcome Study") OR ALL ("Studies, Outcome") OR ALL ("Study, Outcome") OR ALL ("Outcome Measures") OR ALL ("Measure, Outcome") OR ALL ("Measures, Outcome") OR ALL ("Outcome Measure") OR ALL ("Patient Outcome Assessment") OR ALL ("Assessments, Patient Outcome") OR ALL ("Outcome Assessments, Patient") OR ALL ("Patient Outcome Assessments") OR ALL ("Assessment, Patient Outcomes") OR ALL ("Patient Outcomes Assessment") OR ALL ("Outcomes Assessments, Patient") OR ALL ("Patient-Centered Outcomes Research") OR ALL ("Patient Centered Outcomes Research") OR ALL ("Research, Patient-Centered Outcomes") OR ALL ("Assessment, Patient Outcome") OR ALL ("Outcome Assessment, Patient"))

• *Embase*

#1 'outcome assessment' OR 'assessment, outcome' OR 'assessments, outcome' OR 'outcome assessments' OR 'outcomes assessment' OR 'assessment, outcomes' OR 'assessments, outcomes' OR 'outcomes assessments' OR 'outcomes research' OR 'research, outcomes' OR 'outcome studies' OR 'outcome study' OR 'studies, outcome' OR 'study, outcome' OR 'outcome measures' OR 'measure, outcome' OR 'measures, outcome' OR 'outcome measure' OR 'patient outcome assessment' OR 'assessments, patient outcome' OR 'outcome assessments, patient' OR 'patient outcome assessments' OR 'assessment, patient outcomes' OR 'patient outcomes assessment' OR 'outcomes assessments, patient' OR 'patient-centered outcomes research' OR 'patient centered outcomes research' OR 'research, patient-centered outcomes' OR 'assessment, patient outcome' OR 'outcome assessment, patient'

#2 'drug therapy' OR 'therapy, drug' OR 'drug therapies' OR 'therapies, drug' OR 'chemotherapy' OR 'chemotherapies' OR 'pharmacotherapy' OR 'pharmacotherapies' OR 'complexity' OR 'medication complexity' OR 'drug therapy complexity' OR 'regimen complexity' OR 'treatment complexity' OR 'medication regimen' OR 'medication regimen complexity' OR 'polypharmacy'

#3 'medication regimen complexity index' OR 'mrci'

#4 #1 AND # 2 AND #3

• *Lilacs*

#1 (tw: (((mh:"Outcome assessment") OR "Assessment, Outcome" OR "Assessments, Outcome" OR "Outcome Assessments" OR "Outcomes Assessment" OR "Assessment, Outcomes" OR "Assessments, Outcomes" OR "Outcomes Assessments" OR "Outcomes Research" OR "Research, Outcomes" OR "Outcome Studies" OR "Outcome Study" OR "Studies, Outcome" OR "Study, Outcome" OR "Outcome Measures" OR "Measure, Outcome" OR "Measures, Outcome" OR "Outcome Measure" OR (mh:"Patient Outcome Assessment") OR "Assessments, Patient Outcome" OR "Outcome Assessments, Patient" OR "Patient Outcome Assessments"

APÊNDICE 01 (Continuação) - Estratégia de pesquisa completa em base de dados

OR "Assessment, Patient Outcomes" OR "Patient Outcomes Assessment" OR "Outcomes Assessments, Patient" OR "Patient-Centered Outcomes Research" OR "Patient Centered Outcomes Research" OR "Research, Patient-Centered Outcomes" OR "Assessment, Patient Outcome" OR "Outcome Assessment, Patient"))) AND (tw:((mh:"Drug Therapy") OR "Therapy, Drug" OR "Drug Therapies" OR "Therapies, Drug" OR "Chemotherapy" OR "Chemotherapies" OR "Pharmacotherapy" OR "Pharmacotherapies" OR "Complexity" OR "Medication complexity" OR "Drug therapy complexity" OR "Regimen complexity" OR "Treatment complexity" OR "Medication regimen" OR "Medication regimen complexity" OR (mh:"Polypharmacy")))) AND (tw:(("Medication regimen complexity index" OR "MRCI")))

• *Open Thesis*

"Outcome assessment" OR "Assessment, Outcome" OR "Assessments, Outcome" OR "Outcome Assessments" OR "Outcomes Assessment" OR "Assessment, Outcomes" OR "Assessments, Outcomes" OR "Outcomes Assessments" OR "Outcomes Research" OR "Research, Outcomes" OR "Outcome Studies" OR "Outcome Study" OR "Studies, Outcome" OR "Study, Outcome" OR "Outcome Measures" OR "Measure, Outcome" OR "Measures, Outcome" OR "Outcome Measure" OR "Patient Outcome Assessment" OR "Assessments, Patient Outcome" OR "Outcome Assessments, Patient" OR "Patient Outcome Assessments" OR "Assessment, Patient Outcomes" OR "Patient Outcomes Assessment" OR "Outcomes Assessments, Patient" OR "Patient-Centered Outcomes Research" OR "Patient Centered Outcomes Research" OR "Research, Patient-Centered Outcomes" OR "Assessment, Patient Outcome" OR "Outcome Assessment, Patient" AND "Drug Therapy" OR "Therapy, Drug" OR "Drug Therapies" OR "Therapies, Drug" OR Chemotherapy OR Chemotherapies OR Pharmacotherapy OR Pharmacotherapies OR Polypharmacy OR Complexity OR "Drug therapy complexity" OR "Medication complexity" OR "Medication regimen" OR "Medication regimen complexity" OR "Regimen complexity" OR "Treatment complexity" AND "Medication regimen complexity index" OR "MRCI"

• *Web of Science*

#1 Tópico: ("Outcome assessment") OR Tópico: ("Assessment, Outcome") OR Tópico: ("Assessments, Outcome") OR Tópico: ("Outcome Assessments") OR Tópico: ("Outcomes Assessment") OR Tópico: ("Assessment, Outcomes") OR Tópico: ("Assessments, Outcomes") OR Tópico: ("Outcomes Assessments") OR Tópico: ("Outcomes Research") OR Tópico: ("Research, Outcomes") OR Tópico: ("Outcome Studies") OR Tópico: ("Outcome Study") OR Tópico: ("Studies, Outcome") OR Tópico: ("Study, Outcome") OR Tópico: ("Outcome Measures") OR Tópico: ("Measure, Outcome") OR Tópico: ("Measures, Outcome") OR Tópico: ("Outcome Measure")

APÊNDICE 01 (Continuação) - Estratégia de pesquisa completa em base de dados

	Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos
#2	Tópico: ("Patient Outcome Assessment") OR Tópico: ("Assessments, Patient Outcome") OR Tópico: ("Outcome Assessments, Patient") OR Tópico: ("Patient Outcome Assessments") OR Tópico: ("Assessment, Patient Outcomes") OR Tópico: ("Patient Outcomes Assessment") OR Tópico: ("Outcomes Assessments, Patient") OR Tópico: ("Patient-Centered Outcomes Research") OR Tópico: ("Patient Centered Outcomes Research") OR Tópico: ("Research, Patient-Centered Outcomes") OR Tópico: ("Assessment, Patient Outcome") OR Tópico: ("Outcome Assessment, Patient") Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos
#3	Tópico: ("Drug Therapy") OR Tópico: ("Therapy, Drug") OR Tópico: ("Drug Therapies") OR Tópico: ("Therapies, Drug") OR Tópico: (Chemotherapy) OR Tópico: (Chemotherapies) OR Tópico: (Pharmacotherapy) OR Tópico: (Pharmacotherapies) OR Tópico: (Polypharmacy) OR Tópico: (Complexity) OR Tópico: ("Drug therapy complexity") OR Tópico: ("Medication complexity") OR Tópico: ("Medication regimen") OR Tópico: ("Medication regimen complexity") OR Tópico: ("Regimen complexity") OR Tópico: ("Treatment complexity") Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos
#4	Tópico: ("Medication regimen complexity index") OR Tópico: ("MRCI") Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos
#5	#2 OR #1 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos
#6	#5 AND #4 AND #3 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos
<i>The Cochrane Library</i>	
#1	"Outcome assessment" or "Assessment, Outcome" or "Assessments, Outcome" or "Outcome Assessments" or "Outcomes Assessment" or "Assessment, Outcomes" or "Assessments, Outcomes" or "Outcomes Assessments" or "Outcomes Research" or "Research, Outcomes" or "Outcome Studies" or "Outcome Study" or "Studies, Outcome" or "Study, Outcome" or "Outcome Measures" or "Measure, Outcome" or "Measures, Outcome" or "Outcome Measure" or "Patient Outcome Assessment" or "Assessments, Patient Outcome" or "Outcome Assessments, Patient" or "Patient Outcome Assessments" or "Assessment, Patient Outcomes" or "Patient Outcomes Assessment" or "Outcomes Assessments, Patient" or "Patient-Centered Outcomes Research" or "Patient Centered Outcomes Research" or "Research, Patient-Centered Outcomes" or "Assessment, Patient Outcome" or "Outcome Assessment, Patient" (Word variations have been searched)

APÊNDICE 01 (Continuação) - Estratégia de pesquisa completa em base de dados

#2	"Drug Therapy" or "Therapy, Drug" or "Drug Therapies" or "Therapies, Drug" or "Chemotherapy" or "Chemotherapies" or "Pharmacotherapy" or "Pharmacotherapies" or "Complexity" or "Medication complexity" or "Drug therapy complexity" or "Regimen complexity" or "Treatment complexity" or "Medication regimen" or "Medication regimen complexity" or "Polypharmacy"
#3	"Medication regimen complexity index" or "MRCI"
#4	#1 and #2 and #3

APÊNDICE 02

APÊNDICE 02 – Lista de artigos excluídos após revisão do texto completo

Autor	Título	Revista	Razão para exclusão
Acurcio <i>et al.</i> , 2009	<i>Complexity of therapeutic regimens prescribed for elderly retirees, Belo Horizonte/MG, Brazil</i>	Revista da Associação Médica Brasileira	Não usou o MRCI para medir a complexidade da farmacoterapia
Al-Jazairi <i>et al.</i> , 2017	<i>Impact of a medication reconciliation program on cardiac surgery patients</i>	<i>Asian Cardiovascular & Thoracic Annals</i>	Não relacionou a complexidade da farmacoterapia com os desfechos clínicos, mas as discrepâncias
Barnason <i>et al.</i> , 2010	<i>Pilot testing of a medication self-management transition intervention for heart failure patients</i>	<i>Western Journal of Nursing Research</i>	Não relacionou a complexidade da farmacoterapia com os desfechos clínicos
Bryant <i>et al.</i> , 2016	<i>Evaluating Patient-Level Medication Regimen Complexity Over Time in Heart Transplant Recipients</i>	<i>The Annals of Pharmacotherapy</i>	Não avaliou os desfechos clínicos, apenas quantificou a complexidade da farmacoterapia
Cadogan <i>et al.</i> , 2016	<i>Appropriate Polypharmacy and Medicine Safety: When Many is not Too Many</i>	<i>Drug Safety</i>	Não usou o MRCI para medir a complexidade da farmacoterapia
Cardone <i>et al.</i> , 2011	<i>Quantifying home medication regimen changes and quality of life in patients receiving nocturnal home hemodialysis</i>	<i>Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis</i>	Não avaliou os desfechos clínicos, apenas quantificou a complexidade da farmacoterapia
Cecere <i>et al.</i> , 2012	<i>Adherence to long-acting inhaled therapies among patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	<i>International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>	Não usou o MRCI para medir a complexidade da farmacoterapia
Chang <i>et al.</i> , 2017	<i>Medication regimen complexity and prevalence of potentially inappropriate medicines in older patients after hospitalisation</i>	<i>International Journal of Clinical Pharmacy</i>	Não avaliou os desfechos clínicos, apenas quantificou a complexidade da farmacoterapia

APÊNDICE 02 (Continuação) – Lista de artigos excluídos após revisão do texto completo

Autor	Título	Revista	Razão para exclusão
Cobretti <i>et al.</i> , 2017	<i>Medication regimen complexity in ambulatory older adults with heart failure</i>	<i>Clinical Interventions in Aging</i>	Usou MRCI adaptado
Correr <i>et al.</i> , 2011	<i>Effects of a pharmacotherapy follow-up in community pharmacies on type 2 diabetes patients in Brazil</i>	<i>International Journal of Clinical Pharmacy</i>	Não relacionou a complexidade da farmacoterapia com os desfechos clínicos
Cortes <i>et al.</i> , 2017	<i>Influence of hospital admission in the pharmacotherapy complexity of HIV+ patients</i>	<i>Farmacia Hospitalaria: Organo Oficial de Expresion Cientifica de La Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria</i>	O estudo mediu a complexidade da farmacoterapia por meio da ferramenta MRCI adaptada pela Universidade do Colorado em pacientes com HIV. Não avaliou a complexidade da farmacoterapia
Pablos-Velasco <i>et al.</i> , 2014	<i>Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study</i>	<i>Clinical Endocrinology</i>	Não avaliou a complexidade da farmacoterapia
Fortuna <i>et al.</i> , 2015	<i>Medication regimen complexity evaluation in a hypertensive Portuguese population</i>	<i>International Journal of Clinical Pharmacy</i>	O estudo foi uma publicação em congresso
George <i>et al.</i> , 2004	<i>Development and validation of the medication regimen complexity index</i>	<i>The Annals of Pharmacotherapy</i>	O estudo desenvolveu e validou a ferramenta MRCI
Hirsch <i>et al.</i> , 2014	<i>Validation of a patient-level medication regimen complexity index as a possible tool to identify patients for medication therapy management intervention</i>	<i>Pharmacotherapy</i>	O estudo validou o MRCI
Hirsch <i>et al.</i> , 2015	<i>Documenting and describing the methods and value of medication therapy management (MTM) programs</i>	<i>Advances in Medicine and Biology</i>	O estudo foi um capítulo de livro

APÊNDICE 02 (Continuação) – Lista de artigos excluídos após revisão do texto completo

Autor	Título	Revista	Razão para exclusão
Ho <i>et al.</i> , 2017	<i>Associations among medication regimen complexity, medical specialty, and medication possession ratio in newly diagnosed hypertensive patients: A population-based study</i>	<i>Medicine</i>	O estudo usou MRCI para pacientes hipertensos recém-diagnosticados, sem relação com desfechos clínicos
Kai Sun <i>et al.</i> , 2017	<i>Are Chinese American rheumatology patients who use traditional Chinese medicine less adherent to prescribed western medications? Arthritis and Rheumatology</i> , 69	-	O estudo foi uma publicação em congresso
Leblebici <i>et al.</i> , 2018	<i>Medication adherence and medication regimen complexity of patients with polypharmacy at community pharmacy setting</i>	<i>International Journal of Clinical Pharmacy</i>	Resumo publicado em revista científica
Lepelley <i>et al.</i> , 2018	<i>Electronic Medication Regimen Complexity Index at admission and complications during hospitalization in medical wards: a tool to improve quality of care?</i>	<i>International Journal for Quality in Health Care: Journal of the International Society for Quality in Health Care</i>	O estudo usou MRCI modificado
Libby <i>et al.</i> , 2013	<i>Patient-level medication regimen complexity across populations with chronic disease</i>	<i>Clinical Therapeutics</i>	Não relacionou a complexidade da farmacoterapia com os desfechos clínicos. O estudo quantificou o MRCI em paciente com doença crônica
Linnebur <i>et al.</i> , 2014	<i>Patient-level medication regimen complexity in older adults with depression</i>	<i>Clinical Therapeutics</i>	Não relacionou a complexidade da farmacoterapia com os desfechos clínicos. O estudo quantificou o MRCI em pacientes com depressão
Logan <i>et al.</i> , 2014	<i>Rates and predictors of adherence to psychotropic medications in children with autism spectrum disorders</i>	<i>Journal of Autism and Developmental Disorders</i>	O estudo usou MRCI modificado para pacientes com transtornos do espectro do autismo

APÊNDICE 02 (Continuação) – Lista de artigos excluídos após revisão do texto completo

Autor	Título	Revista	Razão para exclusão
Martin <i>et al.</i> , 2007	<i>The Antiretroviral Regimen Complexity Index. A novel method of quantifying regimen complexity</i>	<i>Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes</i>	O estudo usou MRCI modificado. Método proposto para avaliar o regime anti-retroviral
Matza <i>et al.</i> , 2014	<i>Health state utilities associated with attributes of treatments for hepatitis C. European Journal of Health Economics</i>	<i>European Journal of Health Economics</i>	Não usou o MRCI para medir a complexidade da farmacoterapia
Mcdonald <i>et al.</i> , 2013	<i>Automating the medication regimen complexity index. Journal of the American Medical Informatics Association</i>	<i>Journal of the American Medical Association</i>	Não avaliou os desfechos clínicos
Mcdonald <i>et al.</i> , 2015	<i>Outcomes of clinical decision support (CDS) and correlates of CDS use for home care patients with high medication regimen complexity: a randomized trial</i>	<i>Journal of Evaluation in Clinical Practice</i>	Não relacionou a complexidade da farmacoterapia com os desfechos clínicos
Metz <i>et al.</i> , 2014	<i>Patient-Level Medication Regimen Complexity in Patients With HIV</i>	<i>The Annals of Pharmacotherapy</i>	O estudo não avaliou os resultados de saúde. Ele avaliou o MRCI em pacientes com HIV
Moczygemba <i>et al.</i> , 2011	<i>Impact of telephone medication therapy management on medication and health-related problems, medication adherence, and medicare part D drug costs: A 6-month follow up</i>	<i>American Journal of Geriatric Pharmacotherapy</i>	Não usou o MRCI para medir a complexidade da farmacoterapia
Morello <i>et al.</i> , 2016	<i>Clinical Outcomes Associated with a Collaborative Pharmacist-Endocrinologist Diabetes Intense Medical Management “Tune Up” Clinic in Complex Patients</i>	<i>The Annals of Pharmacotherapy</i>	Não relacionou a complexidade da farmacoterapia com os desfechos clínicos
Obreli-neto <i>et al.</i> , 2011	<i>Effect of a 36-month pharmaceutical care program on pharmacotherapy adherence in elderly diabetic and hypertensive patients</i>	<i>International Journal of Clinical Pharmacy</i>	Não relacionou a complexidade da farmacoterapia com os desfechos clínicos

APÊNDICE 02 (Continuação) – Lista de artigos excluídos após revisão do texto completo

Autor	Título	Revista	Razão para exclusão
Okuyan <i>et al.</i> , 2016	<i>Validation of the Turkish version of medication regimen complexity index among elderly patients</i>	<i>Journal of Evaluation in Clinical Practice</i>	O estudo validou o MRCI para o Turco
Olson <i>et al.</i> , 2014	<i>Optimization of decision support tool using medication regimens to assess rehospitalization risks</i>	<i>Applied Clinical Informatics</i>	O estudo criou um ponto de corte para identificar o quanto que a complexidade da farmacoterapia influencia na readmissão, mas não mostra resultados
Olson <i>et al.</i> , 2014	<i>Automation of a highrisk medication regime algorithm in a home health care population</i>	<i>Journal of Biomedical Informatics</i>	Não relacionou a complexidade da farmacoterapia com os desfechos clínicos
Patel <i>et al.</i> , 2016	<i>Medication Complexity, Medication Number, and Their Relationships to Medication Discrepancies</i>	<i>The Annals of Pharmacotherapy</i>	Não relacionou a complexidade da farmacoterapia com os resultados de saúde, mas com as discrepâncias
Remondi <i>et al.</i> , 2014	<i>Non-adherence to continuous treatment and associated factors: Prevalence and determinants in adults 40 years and older [Não adesão ao tratamento medicamentoso contínuo: Prevalência e determinantes em adultos de 40 anos e mais]</i>	Cadernos de Saúde Pública	Não usou o MRCI para medir a complexidade da farmacoterapia
Rose <i>et al.</i> , 2015	<i>Effect evaluation of an interprofessional medication therapy management approach for multimorbid patients in primary care: a cluster-randomized controlled trial in community care (West Gem study protocol)</i>	<i>BMC Family Practice</i>	Não relacionou a complexidade da farmacoterapia com os desfechos clínicos
Saez de lafuente <i>et al.</i> , 2016	<i>Cross-cultural Adaptation and Validation of the Medication Regimen Complexity Index Adapted to Spanish</i>	<i>The Annals of Pharmacotherapy</i>	O estudo validou o MRCI para o Espanhol
Serper <i>et al.</i> , 2013	<i>Quantifying medication regimen complexity in liver transplantation</i>	<i>Hepatology</i>	O estudo foi uma publicação em congresso

APÊNDICE 02 (Continuação) – Lista de artigos excluídos após revisão do texto completo

Autor	Título	Revista	Razão para exclusão
Stange <i>et al.</i> , 2012	<i>Development and psychometric evaluation of the German version of the Medication Regimen Complexity Index (MRCI-D)</i>	<i>Journal of Evaluation in Clinical Practice</i>	O estudo desenvolveu e validou o MRCI para o Alemão
Stange <i>et al.</i> , 2013	<i>Reducing cardiovascular medication complexity in a German university hospital: effects of a structured pharmaceutical management intervention on adherence</i>	<i>Journal of Managed Care Pharmacy</i>	Não relacionou a complexidade da farmacoterapia com os desfechos clínicos
Sun <i>et al.</i> , 2017	<i>Association between use of traditional Chinese medicine and medication adherence among Chinese American rheumatology patients</i>	<i>Annals of the Rheumatic Diseases</i>	Resumo publicado em revista científica
Vries <i>et al.</i> , 2014	<i>Medication beliefs, treatment complexity, and non-adherence to different drug classes in patients with type 2 diabetes</i>	<i>Journal of Psychosomatic Research</i>	Não usou o MRCI para medir a complexidade da farmacoterapia
Wimmer <i>et al.</i> , 2015	<i>Medication regimen complexity in older people with and without medication-administration problems: A nested case-control study</i>	<i>International Journal of Clinical Pharmacy</i>	O estudo foi uma publicação em congresso



ANEXOS

ANEXO 01

Classificação dos fatores de risco, de acordo com o controle e/ou a importância dos mesmos estabelecidos pela Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular (2013).

Classificação dos fatores de risco, de acordo com o controle e/ou a importância dos mesmos estabelecidos pela Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular (2013).				
Fator de Risco	Fatores de risco ótimos	1 Fator de risco não ótimo	Fatores de risco elevados	Fatores de risco principais
Colesterol total	< 180 mg/dl	180-190 mg/dl	200-239 mg/dl	>240 mg/dl
Pressão arterial sistólica	Não tratada < 120 mg/dl	Não tratada 120-139 mg/dl	Não tratada 140-159 mg/dl	Tratamento para HAS ou PAS não tratada ≥ 160 mg/dl
Pressão arterial diastólica	Não tratada < 80 mg/dl	Não tratada 80-89 mg/dl	Não tratada 90-99 mg/dl	Tratamento para HAS ou PAD não tratada ≥ 100 mg/dl
Fumo	Não	Não	Não	Sim
Diabetes	Não	Não	Não	Sim

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HA: hipertensão arterial sistêmica

ANEXO 02

Tabela de Termos e Conceitos relacionados a CF desenvolvida por Alves-Conceição e colaboradores (2018)

8

*Annals of Pharmacotherapy 00(0)***Table 2.** Terms and concepts used by articles to refer to the medication regimen complexity.

Study	Term	Concept
Abada et al, 2017 ³³	• Complexity • Medication complexity • Medication regimen complexity • Regimen complexity	The number of medications taken, dosing, and additional prescriber instructions all contribute to the complexity of an individual's medication regimen (Paquin et al ¹⁶)
Abou-Karam et al, 2016 ⁴⁰	• Complexity of a medication • Medication regimen complexity • Regimen complexity	Not reported
Barreto et al, 2014 ⁴¹	• Complexity of the drug therapy • Complexity of the therapeutic regimen	Not reported
Bazargan et al, 2017 ⁴⁷	• Complexity index • Complexity of drug regimens • Complexity of medication regimen • Complexity of regimens • Drug regimen complexity • Drug regimen complexity index • Medication regimen complexity • Regimen complexity	Complexity of medication regimen is a theoretical concept independent of clinical, pharmacological, and demographic factors (George et al ⁸)
Bisharat et al, 2012 ⁵³	• Complexity of medication regimens • Complexity of the medication regimens • Medication complexity • Medication regimen complexity • Regimen complexity	Medication complexity includes items on frequency, special instructions, and behaviors related to medications, and other difficulties encountered (Chesney et al ⁸⁸ ; Dilorio et al ⁸⁹ ; Dilorio et al ⁹⁰ ; Graveley et al ⁹¹)
Colavecchia et al, 2017 ³⁹	• Medication complexity	Not reported
Dierich et al, 2011 ⁴²	• Complexity of medication regimens • Complexity of regimens • Medication regimen complexity	The complexity of the medication regimen describes medication regimens that are complex to set up, require special timing or storage requirements, or have variable or short-term dosing schedules (Field et al ⁹² ; George et al ⁸ ; George et al ⁹³)
Elliott et al, 2013 ⁴⁹	• Complexity of drug therapy • Complexity of medication regimens • Medication regimen complexity • Regimen complexity	Although the complexity of the regimen is related to the number of medications a patient takes, there are a number of other factors that contribute to the complexity of the regimen (Corsonello et al ⁹⁴ ; George et al ⁸)
Fröhlich et al, 2010 ⁴³	• Regimen complexity • Complexity of prescribing • Complexity of the medication • Prescribing complexity	Not reported
Ghimire et al, 2016 ⁴⁸	• Complexity of medication regimen • Medication regimen complexity • Regimen complexity	The additional complexity of drug regimens, such as variation in dosing frequency, differences in prescribed dosage forms, and administration instructions further complement the complexity of the regimen and predispose these patients to a high risk of nonadherence to the drug (Mason et al ⁹⁵ ; Elliott et al ⁴⁹ ; Ingersoll et al ⁹⁶ ; Hsu et al ⁹⁷ ; George et al ⁸)
Kuo et al, 2017 ⁴⁶	• Regimen complexity • Medication complexity • Medication regimen complexity	Not reported
Lalic et al, 2016 ³⁸	• Medication regimen complexity • Regimen complexity	There is mixed evidence that the medication regimen complexity presents additional risks; in addition to the amount of medication, it is associated with tasks such as division tablets, multiple administration times, and multiple dose forms (Wimmer et al ³⁴)

(continued)

Tabela de Termos e Conceitos relacionados a CF desenvolvida por Alves-Conceição e colaboradores (2018)

Alves-Conceição et al			9
Table 2. (continued)			
Study	Term	Concept	
Mansur et al, 2012 ⁴	• Complexity of the medication regimens • Medical regimen complexity • Medication complexity • Medication regimen complexity • Regimen complexity	A simple drug count is the most common measure of the complexity of the regimen. However, when evaluating medication regimens, the clinician should evaluate not only the number of medications taken daily but also the number of daily doses, frequency, and special instructions for use (without reference)	
Negewo et al, 2017 ⁴²	• Complexity • Complexity of medication regimens • Complexity of pharmacotherapy • Complexity of regimen • Complexity of the medication regimen • Medication complexity • Medication regimen complexity • Regimen complexity • Treatment complexity	Not reported	
Olson et al, 2016 ³⁴	• Medication Regimen Complexity Index	Not reported	
Schoonover et al, 2014 ⁴⁴	• Complexity of a medication regimen • Medication complexity • Medication regimen complexity • Regimen complexity	The complexity of the medication regimen is a factor that increases the likelihood of drug discrepancies and may have an adverse effect on avoidable drug (Forester et al ⁴⁰ ; Foust et al ³⁹)	
Sevilla-Sanchez et al, 2017 ³⁷	• Complexity of the treatment regimen • Treatment complexity	Not reported	
Willson et al, 2014 ³⁶	• Complexity of the medication • Complexity of the medication regimens • Medication complexity • Medication regimen complexity • Regimen complexity	Several definitions were used for the complexity of the medication regimen in the literature. Some studies only accounted for the number of medications or the number of pills consumed per day, whereas other studies explained the complexity using a combination of the number of medications and doses per day. Inconsistent definitions avoid conclusions about how complexity of the scheme is associated with ADEs. In addition, the complexity of the medication regimen should also consider features such as frequency of administration, additional instructions for medications, and route of administration for each drug (Kripalani et al ³⁹ ; Martin et al ⁴³ ; Maddigan et al ⁴¹)	
Wimmer et al, 2014 ³⁹	• Complexity of medication regimen • Medication regimen complexity • Regimen complexity	The number of drugs used by a patient is only one element of the complexity of the regimen. Other elements that contribute to the complexity of the regimen include the number of different dose forms, dosing frequencies, and special instructions for use of the medication (George et al ⁴)	
Wimmer et al, 2014 ³¹	• Medication regimen complexity • Regimen complexity • Complexity of medication regimen	Polypharmacy is only one component of the complexity of the medication regimen. Other factors that contribute to the complexity of the regimen include the number of daily doses, types of different dosage forms, and special instructions for the use of medications. These additional factors may be important in determining whether or not a person can manage their home drug regimen (Mansur et al ⁴)	
Wimmer et al, 2016 ³⁴	• Medication regimen complexity • Regimen complexity	The use of multiple drugs may result in complex drug regimens (without reference)	

(continued)

Tabela de Termos e Conceitos relacionados a CF desenvolvida por Alves-Conceição e colaboradores (2018)

10

*Annals of Pharmacotherapy 00(0)***Table 2. (continued)**

Study	Term	Concept
Wimmer et al, 2016 ³⁵	• Complexity of a medication regimen • Medication complexity • Medication regimen complexity • Regimen complexity	The complexity can arise as a result of the number of medications, different types of dose forms, and several daily doses (without reference)
Yam et al, 2016 ⁴⁵	• Medication complexity • Medication regimen complexity • Regimen complexity	Not reported

Abbreviation: ADE, adverse drug event.

ANEXO 03

Versão traduzida e validada para o português do Brasil do instrumento MRCI

Seção A

A) Circule o peso correspondente para cada forma de dosagem presente na farmacoterapia (SOMENTE UMA VEZ):

Formas de dosagem		Peso
Oral	Cápsulas/comprimidos	1
	Gargarejos/colutórios	2
	Gomas/pastilhas	2
	Líquidos	2
	Pós/grânulos	2
	Spray/comprimidos sublinguais	2
Tópico	Crems/géis/pomadas	2
	Emplastros	3
	Tinturas/soluções de uso tópico	2
	Pastas	3
	Adesivos transdérmicos/patches	2
	Spray de uso tópico	1
Ouvido, olhos e Nariz	Gotas/crems/pomadas para o ouvido	3
	Colírios/gotas para os olhos	3
	Géis/pomadas para os olhos	3
	Gotas/crems/pomadas nasais	3
	Spray nasal	2
Inalação	Accuhalers (pó seco para inalação/diskus)	3
	Aerolizers (cápsulas para inalação)	3
	Inaladores de dose medida (bombinha)	4
	Nebulizador (ar comprimido/ultra-sônico)	5
	Oxigênio/concentrador	3
	Turbuhalers (pó seco para inalação)	3
	Outros inaladores de pó seco	3
Outros	Fluido para diálise	5
	Enemas	2
	Injeções:	
	- Pré-carregadas	3
	- Ampolas/frascos-ampolas	4
	Supositórios/óvulos vaginais	3
	Analgesia controlada pelo paciente	2
	Supositório	2
Total seção A		2

Versão traduzida e validada para o português do Brasil do instrumento MRCI

Seção B

B) Para cada medicação da farmacoterapia marque [✓] no quadro correspondente, com sua frequência de dose. Então, some o número de [✓] em cada categoria (frequência de dose) e multiplique pelo peso determinado para essa categoria. Nos casos em que não exista uma opção exata, escolher a melhor opção.

Frequência de Dose	Medicações	Total	Peso	Total x Peso
1x dia			1	
1x dia S/N			0,5	
2x dia			2	
2x dia S/N			1	
3x dia			3	
3x dia S/N			1,5	
4x dia			4	
4x dia S/N			2	
12/12 h			2,5	
12/12 h S/N			1,5	
8/8 h			3,5	
8/8 h S/N			2	
6/6 h			4,5	
6/6 h S/N			2,5	

4/4 h	6,5
4/4 h S/N	3,5
2/2 h	12,5
2/2 h S/N	6,5
S/N	0,5
Dias alternados ou menor frequência	2
Oxigênio S/N	1
Oxigênio < 5 h	2
Oxigênio > 15 h	3
Total seção B	

Versão traduzida e validada para o português do Brasil do instrumento MRCI

Seção C

C) Marque [✓] no quadro que corresponde às instruções adicionais, caso presentes na medicação. Então, some o número de [✓] em cada categoria (instruções adicionais) e multiplique pelo peso correspondente da categoria.

Instruções adicionais	Medicações	Total	Peso	Peso x Número de medicações
Partir ou triturar o comprimido			1	
Dissolver o comprimido/pó			1	
Múltiplas unidades ao mesmo tempo (p. ex., 2 comprimidos, 2 jatos)			1	
Dose variável (p. ex., 1-2 cápsulas, 2-3 jatos)			1	
Tomar/usar em horário específico (p. ex., manhã, noite, 8 AM)			1	
Relação com alimento (p. ex., com alimento, antes das refeições, depois das refeições)			1	
Tomar com líquido específico			1	
Tomar/usar conforme indicado			2	
Reduzir ou aumentar a dose progressivamente			2	
Doses alternadas (p. ex., 1 manhã e 2 noite, 1/2 em dias alternados)			2	
Total seção C				
Total da complexidade da farmacoterapia = _____				

ANEXO 04

Checklist Spirit: declaração para o protocolo do ensaio clínico e uma Lista de Verificação SPIRIT foi incluída



Checklist SPIRIT 2013: Itens recomendados para abordar em um protocolo de ensaio clínico e documentos relacionados*

Seção/Item	Item nº	Descrição	Relatado Página nº
Informação administrativa			
Título	1	Título descritivo identificando o desenho do estudo, a população, as intervenções e, se aplicável, o acrônimo do ensaio	01
Registro do ensaio	2a	Identificador e nome de registro do ensaio. Caso não esteja registrado, nome pretendido para registro	17
	2b	Todos os itens do Conjunto de Dados de Registro de Ensaios da Organização Mundial da Saúde (World Health Organization Trial Registration Data Set)	04
Versão do protocolo	3	Data e identificador da versão	19
Patrocínio	4	Fontes e tipos de apoio financeiro, material e outros	19
Funções e responsabilidades	5a	Nome, afiliação e função dos colaboradores do protocolo	19
	5b	Nome e informações de contato do patrocinador do ensaio	19
	5c	Função do patrocinador e dos financiadores do estudo, se houver, no desenho do estudo; na coleta, gestão, análise e interpretação dos dados; na escrita do relatório; e na decisão de submetê-lo para publicação, incluindo se eles terão poder de decisão final sobre qualquer uma dessas atividades	N/A

5d	Formação, funções e responsabilidades do centro de coordenação, comité diretivo, comité de julgamento dos resultados, equipe de gestão de dados e outras pessoas ou grupos que supervisionam o ensaio, se aplicável (ver item 21a para informações sobre o comité de monitoramento de dados)	N/A
----	--	-----

Introdução

Histórico e justificativa	6a	Descrição da pergunta de pesquisa e justificativa para a realização do ensaio, incluindo um resumo com os principais estudos (publicados e não publicados) e a análise dos benefícios e riscos de cada intervenção	03
	6b	Justificativa para a escolha dos comparadores	08
Objetivos	7	Objetivos específicos ou hipóteses	03
Desenho do ensaio	8	Descrição do desenho do ensaio, incluindo o tipo de ensaio (ex.: grupos paralelos, cruzados, fatoriais, apenas um grupo), taxa de alocação e enquadramento (ex.: superioridade, equivalência, não inferioridade, exploratório)	06

Métodos: participantes, intervenções e desfechos

Local do estudo	9	Descrição do local do estudo (ex.: posto de saúde, hospital-escola) e lista de países onde os dados serão coletados. Indicação de onde a lista dos locais de estudo pode ser obtida	04
Critério de elegibilidade	10	Crterios para inclusão e exclusão dos participantes. Se aplicável, critérios de elegibilidade dos centros de estudo e dos indivíduos que realizarão as intervenções (ex.: cirurgiões, psicoterapeutas)	04
Intervenções	11a	Descrição das intervenções para cada grupo com detalhes suficientes que permitam a replicação, incluindo como e quando as intervenções serão administradas	09

	11b	Critérios para interromper ou modificar as intervenções alocadas para um determinado participante do ensaio (ex.: alteração na dose de um medicamento em resposta a danos causados pela intervenção, solicitação do participante ou melhora/piora da doença)	06
	11c	Estratégias para melhorar a adesão aos protocolos de intervenção e quaisquer procedimentos para monitorar a adesão (ex.: devolução de medicamentos, testes de laboratório)	12
	11d	Tratamentos e intervenções relevantes e concomitantes que são permitidos ou proibidos durante o ensaio	04
Resultados	12	Resultados primários, secundários e outros, incluindo a variável específica de mensuração (ex.: pressão sanguínea sistólica), a métrica de análise (ex.: mudança de linha de base, valor final, tempo para evento), o método de agregação (ex.: mediana, proporção) e o momento de medição para cada resultado. É altamente recomendada a explicação da relevância clínica dos resultados de eficácia e de danos escolhidos	09
Histórico do participante	13	Cronograma do cadastro, intervenções (incluindo períodos pré-tratamento e períodos entre tratamentos), avaliações e visitas aos participantes. É altamente recomendada a elaboração de um diagrama esquemático (ver Figura 1)	11
Tamanho da amostra	14	Número estimado de participantes necessário para atingir os objetivos do estudo e como esse número foi determinado, incluindo as hipóteses clínicas e estatísticas que sustentem a decisão	05
Recrutamento	15	Estratégias para obter o recrutamento adequado de participantes para alcançar o tamanho da amostra pretendido	05

Métodos: administração das intervenções (para ensaios controlados)

Alocação:

Geração da sequência	16a Método para gerar a sequência de alocação (ex.: números aleatórios gerados por computador) e lista de todos os fatores para estratificação. Para reduzir a previsibilidade de uma sequência randômica, os detalhes de todas as restrições planejadas (ex.: bloqueio) devem ser apresentados em um documento a parte que não fique disponível para quem recruta os participantes ou administra as intervenções	06
Mecanismo de ocultação de alocação	16b Mecanismo de implementação da sequência de alocação (ex.: central telefônica; envelopes selados, opacos e numerados em sequência) descrevendo todos os passos para ocultar a sequência até que as intervenções sejam administradas	06
Implementação	16c Quem gerará a sequência de alocação, quem recrutará os participantes e quem os encaminhará para cada intervenção	06
Cegamento (mascaramento)	17a Como e em quem será feito o cegamento após as intervenções serem designadas (ex.: participantes do ensaio, cuidadores, avaliadores dos resultados, analistas dos dados)	06
	17b No caso do cegamento, apresentar as circunstâncias em que o desmascaramento é permitido e o procedimento para revelar a intervenção alocada para o participante durante o ensaio	06

Métodos: coleta, gestão e análise de dados

Métodos de coleta de dados	18a Planejamento para coleta e avaliação de resultados, dados iniciais (baseline) e outros dados do ensaio, incluindo qualquer processo relacionado que promova a qualidade dos dados (ex.: teste-reteste, treinamento de avaliadores) e uma descrição dos instrumentos do estudo (ex.: questionários, testes laboratoriais) juntamente com sua confiabilidade e validade, se conhecidas. Indicação de onde os formulários para coleta de dados podem ser encontrados, se não estiverem no protocolo	07
----------------------------	--	----

	18b	Planejamento para reter os participantes e completar o seguimento, incluindo uma lista com todos os dados de resultados que devem ser coletados de participantes que interromperem ou agirem de forma diferente daquilo que foi estabelecido no protocolo	05
Gestão dos dados	19	Planejamento para inserção, codificação, segurança e armazenamento dos dados, incluindo todos os procedimentos relacionados para assegurar a qualidade dos dados (ex.: dupla entrada de dados; verificar o intervalo para os valores dos dados). Indicação de onde os detalhes dos procedimentos de gestão de dados podem ser encontrados, se não estiverem no protocolo	17
Métodos estatísticos	20a	Métodos estatísticos para analisar resultados primários e secundários. Indicação de onde outros detalhes do planejamento de análise estatística podem ser encontrados, se não estiverem no protocolo	16
	20b	Métodos para análises adicionais (ex.: subgrupo e análises ajustadas)	06
	20c	Definição da população em análise com relação à não aderência ao protocolo (ex.: análise dos participantes em seus grupos randomizados) e de quaisquer métodos estatísticos para manejar os dados perdidos (ex.: imputação múltipla)	16

Métodos: Monitoramento

Monitoramento dos dados	21a	Formação do comitê de monitoramento de dados; resumo de sua função e estrutura dos relatórios; declaração de independência ou não do comitê em relação ao responsável pelo ensaio e declaração de conflito de interesses; indicação de onde podem ser encontrados mais detalhes do regulamento do comitê, se não estiverem no protocolo. De forma alternativa, explicar o motivo de não ser necessário um comitê de monitoramento de dados	-
-------------------------	-----	--	---

	21b	Descrição de quaisquer análises provisórias e interrupção das diretrizes, incluindo quem terá acesso a esses resultados provisórios e tomará a decisão final de encerrar o ensaio	-
Danos	22	Planejamento para coletar, avaliar, relatar e administrar eventos adversos a partir de relatos solicitados e espontâneos e outros efeitos imprevistos causados pelas intervenções ou pela condução do ensaio	-
Auditoria	23	Apresentar procedimentos para auditoria da condução do ensaio e a frequência com que ocorrem, se houver algum, e se o processo será independente ou não dos investigadores e do patrocinador do ensaio	N/A
Ética e divulgação			
Aprovação ética da pesquisa	24	Planejamento para obter aprovação do comitê de ética em pesquisa	17
Modificações no protocolo	25	Planejamento para comunicar modificações importantes no protocolo (ex.: alterações nos critérios de elegibilidade, desfechos, análises) às partes interessadas (ex.: investigadores, comitês de ética, participantes dos ensaios, registro dos ensaios, periódicos, organizações reguladoras)	17
Consentimento ou assentimento	26a	Quem obterá o consentimento ou assentimento esclarecido dos potenciais participantes ou representantes autorizados e como será obtido (ver Item 32)	17
	26b	Termos de consentimento adicionais para coletar e utilizar dados dos participantes e materiais biológicos em estudos complementares, se aplicável	17
Confidencialidade	27	Como as informações pessoais sobre participantes potenciais e cadastrados serão coletadas, compartilhadas e mantidas para garantir a confidencialidade antes, durante e depois do ensaio	17

Declaração de interesses	28	Interesses financeiros e outros conflitos de interesse dos investigadores principais, considerando o ensaio como um todo e cada local de estudo	17
Acesso aos dados	29	Declaração atestando quem terá acesso ao conjunto final de dados do ensaio e divulgação dos acordos contratuais que limitam tal acesso a pesquisadores	17
Tratamentos complementares e pós-ensaio	30	Providências, se houver, para tratamentos complementares e pós-ensaio, e para compensação àqueles que sofreram danos oriundos de sua participação no ensaio	-
Política de divulgação	31a	Planejamento para os pesquisadores e patrocinador comunicarem os resultados do ensaio aos participantes, profissionais de saúde, ao público em geral e a outros grupos relevantes (ex.: por meio de publicação, apresentação de relatório em bases de dados de resultados ou outros recursos de compartilhamento), incluindo quaisquer restrições de publicação	-
	31b	Diretrizes para elegibilidade de autoria e qualquer pretensão de uso de assessores linguísticos com experiência na área da saúde	-
	31c	Planejamento, se houver, para garantir acesso público ao protocolo completo, ao conjunto de dados do participante e ao código estatístico	-
Apêndices			
Materiais para o consentimento informado	32	Modelo de formulário de consentimento e outros documentos relacionados entregues aos participantes e representantes autorizados	N/A

Material biológico	33	Planejamento para coleta, avaliação laboratorial e armazenamento de materiais biológicos para análise molecular ou genética no ensaio atual e para uso futuro em estudos complementares, se aplicável	N/A
--------------------	----	---	-----

*É altamente recomendado que esta lista seja lida junto com o documento *Explanation & Elaboration SPIRIT 2013* para esclarecimentos importantes acerca dos itens. Modificações no protocolo devem ser controladas e datadas. O grupo SPIRIT detém os direitos autorais do checklist SPIRIT e autorizou a sua tradução, adaptação transcultural e validação para a língua portuguesa.

ANEXO 05

Diagrama de fluxo: Desenho de ensaio clínico randomizado (SPIRIT).

	Inscrição	Alocação	Finalização				
HORÁRIO**	- t_1	0	t_1	t_2	t_3	4 _—	$t_{x—}$
INSCRIÇÃO:							
Tela de qualificação	X						
Consentimento informado	X						
Alocação		X					
INTERVENÇÕES:							
[Grupo de controle]							
[Grupo intervenção: Complexidade da farmacoterapia]							
ASSESSMENTS:							
[SF-36]			X	X			
[Questionário de Medicação "Brief"]			X			X	X
[Questionário de Serviços de Farmácia]						X	X
[MRCI]				X	X	X	X

ANEXO 06

Ficha para coleta de dados sociodemográficos, estilo de vida, clínicos e farmacoterapêuticos

Farmacêutico(a)/Estagiário(a): _____ DATA: ____/____/____

Nome:	Prontuário:
Enquadramento do Paciente: () HAS () Dislipidemia () DM	

INFORMAÇÕES, CONTATO E DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS

Endereço:			
Cidade/estado:		Telefone/turno:	
Naturalidade:		Data de nascimento:	
Ocupação:		Renda:	
Sexo: (1) Feminino (2) Masculino			
Cor: (1) Amarelo (2) Branco (3) Índio (4) Negro (5) Pardo			
Estado Civil: (1) Casado (2) Divorçado (3) Solteiro (4) Viúvo (5) Outro			
Escolaridade: (1) Analfabeto (2) Fund. Incompleto (4) Médio Incompleto (6) Superior Incompleto (3) Fund. Completo (5) Médio Completo (7) Superior Completo			
Peso: (Kg)	Altura: (cm)	IMC:	
Álcool (1) Não faz uso (2) Histórico anterior de uso (3) Diariamente (4) Semanalmente (5) Raramente (6) Socialmente Tipo de bebida:	Tabaco (1) Não faz uso (2) Histórico anterior de uso (3) Tentativa de parar (4) Uso atual: _____ unidades/dia	Dieta () Não () Hipossódica () Hipocalórica () Hipolipêmica Outra: _____	Café ou chá (1) Não faz uso (2) Histórico anterior de uso (3) Tentativa de parar (4) Uso atual: _____ xícaras/dia
Atividade Física:	(1) Não (2) Caminhada (3) Musculação (4) Hidroginástica () Outro: _____		
Tempo:	(1) Não (2) <30 minutos (3) 30 a 60 minutos (4) >60 minutos		
Frequência:	(1) Não (2) 1x/semana (3) 2x/semana (4) 3x/semana (5) >3x/semana		
Co-morbidades: (1) Não (2) Cardiopatias (3) Hipotireoidismo (4) Osteoporose (5) Gastrite (6) Osteoartrite (7) Outros: _____			
História Familiar: (1) Não (2) Hipertensão (3) DM (4) Cardiopatia (5) Dislipidemia (6) Outros: _____ (Avô) (Pai) (irmão) (Avô) (Pai) (irmão) (Avô) (Pai) (irmão) (Avô) (Pai) (irmão)			

História Clínica Progressiva:

• Doenças anteriores: SIM () NÃO () Listar e detalhar:

• Medicamentos anteriores:

PRM de Segurança:

PRM de efetividade:

outros:

• Cirurgias: SIM () NÃO () Listar e detalhar:

• Internações: SIM () NÃO () Quantas vezes? _____

• Qual o motivo da internação?

• Período de internação

• Alergias à Medicamentos ou Reações adversas a medicamentos: NÃO () SIM () Qual:

História clínica atual

Ficha para coleta de dados sociodemográficos, estilo de vida, clínicos e farmacoterapêuticos

PROBLEMAS RELACIONADOS AOS MEDICAMENTOS

PROBLEMAS RELACIONADOS AOS MEDICAMENTOS		
Problema de saúde e farmacoterapia envolvida	Indicação	
	1. Medicamento desnecessário ☐ Não há indicação ☐ Duplicidade terapêutica ☐ Terapia não farmacológica indicada ☐ Uso recreativo de droga	2. Necessita medicamento adicional ☐ Condição não tratada ☐ Preventiva/profilática ☐ Sinergismo/potencialização
Problema de saúde e farmacoterapia envolvida	Efetividade	
	3. Medicamento não efetivo ☐ Medicamento mais efetivo disponível ☐ Condição refratária ao medicamento ☐ Forma farmacêutica inadequada ☐ Não efetivo para a condição	4. Dose baixa ☐ Dose errada ☐ Frequência inadequada ☐ Interação medicamentosa ☐ Duração inadequada
Problema de saúde e farmacoterapia envolvida	Segurança	
	5. Reação adversa ao medicamento ☐ Efeito colateral ☐ Reação alérgica ☐ Idiosincrasia ☐ Contra indicação ☐ Administração muito rápida	6. Dose alta ☐ Dose incorreta ☐ Frequência inadequada ☐ Duração inadequada ☐ Interação medicamentosa ☐ Administração incorreta
Problema de saúde e farmacoterapia envolvida	Cumprimento	
	7. Não aderência ☐ Não entende as instruções ☐ Paciente prefere não tomar ☐ Paciente esquece de tomar	☐ Produto muito caro ☐ Não consegue engolir ou administrar ☐ Produto não disponível no mercado

Discussão médica

Problemas	Suspeitas	Conduitas

ANEXO 07

Tabela da 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão com metas para Pressão Arterial Sistêmica a serem atingidas em conformidade com as características individuais

Tabela 2 – Metas a serem atingidas em conformidade com as características individuais

Categoria	Meta recomendada	Classe	Nível de Evidência
Hipertensos estágios 1 e 2, com risco CV baixo e moderado e HA estágio 3	< 140/90 mmHg	I	A
Hipertensos estágios 1 e 2 com risco CV alto	< 130/80 mmHg*	I	A**

CV: cardiovascular; HA: hipertensão arterial. *Para pacientes com doenças coronarianas, a PA não deve ficar < 120/70 mmHg, particularmente com a diastólica abaixo de 60 mmHg pelo risco de hipoperfusão coronariana, lesão miocárdica e eventos cardiovasculares. **Para diabéticos, a classe de recomendação é IIB, nível de evidência B.

ANEXO 08

Artigo publicado no periódico “*Annals of Pharmacotherapy*” intitulado: “*Are Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity? A Systematic Review and Meta-analysis*”



Research Report

Are Clinical Outcomes Associated With Medication Regimen Complexity? A Systematic Review and Meta-analysis

Annals of Pharmacotherapy
2020, Vol. 54(4) 301–313
© The Author(s) 2019
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1060028019886846
journals.sagepub.com/home/aop
SAGE

Vanessa Alves-Conceição, MSc¹, Kérilin Stancine Santos Rocha, MSc¹,
Fernanda Vilanova Nascimento Silva, Pharm¹, Rafaella de Oliveira Santos Silva, MSc¹,
Sabrina Cerqueira-Santos, MSc¹, Marco Antônio Prado Nunes, PhD¹,
Paulo Ricardo Saquete Martins-Filho, PhD², Daniel Tenório da Silva, PhD³,
and Divaldo Pereira de Lyra Jr, PhD¹

Abstract

Background: Current evidence of the influence of the medication regimen complexity (MRC) on the patients' clinical outcomes are not conclusive. **Objective:** To systematically and analytically assess the association between MRC measured by the Medication Regimen Complexity Index (MRCI) and clinical outcomes. **Methods:** A search was carried out in the databases Cochrane Library, LILACS, PubMed, Scopus, EMBASE, Open Thesis, and Web of Science to identify studies evaluating the association between MRC and clinical outcomes that were published from January 1, 2004, to April 2, 2018. The search terms included *outcome assessment*, *drug therapy*, and *medication regimen complexity index* and their synonyms in different combinations for case-control and cohort studies that used the MRCI to measure MRC and related the MRCI with clinical outcomes. Odds ratios (ORs), hazard ratios (HRs), and mean differences (WMDs) were calculated, and heterogeneity was assessed using the I^2 test. **Results:** A total of 12 studies met the eligibility criteria. The meta-analysis showed that MRC is associated with the following clinical outcomes: hospitalization (HR = 1.20; 95% CI = 1.14 to 1.27; $I^2 = 0\%$) in cohort studies, hospital readmissions (WMD = 7.72; 95% CI = 1.19 to 14.25; $I^2 = 84\%$) in case-control studies, and medication nonadherence (adjusted OR = 1.05; 95% CI = 1.02 to 1.07; $I^2 = 0\%$) in cohort studies. **Conclusion and Relevance:** This systematic review and meta-analysis gathered relevant scientific evidence and quantified the combined estimates to show the association of MRC with clinical outcomes: hospitalization, hospital readmission, and medication adherence.

Keywords

clinical outcomes, medication adherence, hospital readmission, hospitalization, medication regimen complexity

Introduction

In recent years, research on medication regimen complexity (MRC) has increased,^{1–8} and evidence has emerged of an association with clinical outcomes, including hospitalization, hospital readmission, and medication nonadherence.^{9,10} Furthermore, studies have shown that MRC may influence risk factors related to pharmacotherapy, such as drug interaction and therapeutic duplicity, as well as increase morbidity, mortality, and health care costs.^{8,11–13}

MRC may be defined through multiple characteristics of the prescribed regimen, including the number of different drugs used by the patient, the total number of doses per day, pharmaceutical form, and dose associations with food.^{3,14,15}

The literature discusses some validated instruments to measure the MRC, such as the Epilepsy Medication Treatment Complexity Index,¹⁶ Antiretroviral Medication Complexity

¹Federal University of Sergipe, São Cristóvão, Sergipe, Brazil

²Federal University of Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil

³Federal University of Vale do São Francisco, Petrolina, Pernambuco, Brazil

Corresponding Author:

Divaldo Pereira de Lyra Jr, Laboratory of Teaching and Research in Social Pharmacy (LEPFS), Cidade Universitária “Prof José Aloisio Campos,” Jardim Rosa Elze, São Cristóvão, Sergipe, CEP: 49100-000, Brazil.

Email: lepfs.ufs@gmail.com

Index,¹⁷ Antiretroviral Regimen Complexity.¹⁸ However, they have been developed for specific clinical conditions. The Medication Regimen Complexity Index (MRCI), in turn, is a generic instrument that has evidence of content, criterion, and construct validity as well as reliability analysis.¹⁹

The literature suggests that an increased MRC may be associated with a worsening of patients' clinical outcomes.^{8,9} In this perspective, studies that generate scientific evidence proving which clinical outcomes may be associated with the increased MRC have clinical relevance because they can guide interventions to reduce MRC and improve patients' clinical outcomes. In this context, the studies that address this thematic have failed to show evidence for the association of increased MRC with worsening of patients' clinical outcomes. Wimmer et al.⁹ systematically reviewed clinical outcomes associated with MRC; however, the authors could not prove this association by meta-analysis. In addition, they included all instruments available in the literature to measure the MRC in a specific population.⁹ The authors reported that this was one of the factors that prevented meta-analysis. Alves-Conceição et al.¹⁰ performed a systematic review that evaluated health outcomes (clinical, humanistic, and economic) associated with the MRC. In this review, the authors selected studies that used the MRCI instrument to measure MRC and concluded that clinical outcomes were most associated with the MRC. However, no meta-analysis was performed.¹⁰

The worsening or improvement of clinical outcomes may be related to the care provided to the patients; thus, it is important to identify which factors may negatively influence these outcomes to try to develop strategies for the purpose of improving patient safety.^{20,21} Thus, a meta-analysis was carried out from a secondary analysis of the systematic review by performed Alves-Conceição et al.¹⁰ This meta-analysis focused on the assessment of clinical outcomes associated with the MRC in studies that used the MRCI as an analytical measurement. This can make the statistical analysis of results more rational because this instrument is considered a gold standard for assessing the MRC. Therefore, the aim of this systematic review and meta-analysis was to investigate an association between MRC, measured by the MRCI, and the patients' clinical outcomes.

Methods

This systematic review and meta-analysis was carried out following the MOOSE (Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology) statement²² and was based on AMSTAR (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews) guideline²³ to increase the quality of the study. The protocol for this review was registered on PROSPERO (CRD42017059814).

Research Question

We used the following PICOT elements to clarify our clinical question, eligibility criteria, and search strategy: *population*, patients using medications; *intervention*, evaluation of MRC through the MRCI; *control*, not applied; *outcomes*, clinical health outcomes associated with MRC; and *type of study*, case-control and cohort studies.²⁴ Thus, the present study focused on the following question: Are clinical outcomes associated with MRC?

Search Strategy

This meta-analysis was performed from a secondary data analysis of a previous systematic review performed by the authors.¹⁰ It was then performed using the same search strategy, which was performed from Cochrane Library, LILACS, PubMed, Scopus, EMBASE, Open Thesis, and Web of Science, to identify studies evaluating the association between MRC and clinical outcomes that were published from January 1, 2004, to April 2, 2018. This initial date was chosen because the MRCI instrument was published in 2004 by George et al.¹⁴ Search terms included Medical Subject Headings (MeSH*) and other nonstandard terms to expand the search strategy. The following combination of terms were used: Outcome Assessment*; Patient Outcome Assessment*; Drug Therapy*; Polypharmacy*; Complexity; Drug Therapy Complexity; Medication Complexity; and Medication Regimen Complexity Index; MRCI. The search strategy is described in Appendix 1 (available online). Each term was grouped through Boolean operators (using AND and OR) and adapted to each database. The reference lists of all eligible studies and reviews were also manually scanned to identify additional studies for inclusion.

Eligibility Criteria

Studies were eligible if they (1) were case-control or cohort studies, because they are the ideal design studies to investigate risk factors and, therefore, answer a prognostic question; (2) used the MRCI to measure MRC; (3) evaluated MRC for patients' global regimens; (4) related MRC with clinical outcomes; and (5) were written in English, Spanish, or Portuguese. Studies were excluded if they were (1) systematic reviews or meta-analyses, (2) letters to the editor, (3) abstracts published at conferences, (4) book chapters, or (5) studies of translation and validation of the MRCI to other languages.

The theoretical framework used in this study for clinical outcomes was based on Kozma et al.,²⁵ who proposed the ECHO model (economic, clinical, and humanistic outcomes). According to this model, clinical outcomes include medical events that occur as a result of disease or treatment

and may be related to treatment modifiers (factors that alter outcomes associated with treatment alternatives).

Study Selection

Two investigators (VA-C and KSSR) independently reviewed all studies and screened potentially relevant titles, then abstracts, and finally, full texts to determine eligibility for inclusion. A third investigator (DTdS) resolved all disagreements. The degree of agreement among the evaluators was measured using Cohen's κ index.²⁶ After the consensus meeting, articles that did not meet the eligibility criteria were excluded. Additionally, any duplicate studies were eliminated.

Data Extraction

Two reviewers (VA-C and KSSR) carried out data extraction from all included studies. Information about identification of the studies (author/year, country, language of publication, and setting), methods (study design, study duration, number of patients and cut-point for MRC), clinical outcomes associated with MRC, and main results of individual studies were extracted.

Quality Assessment

Two reviewers independently performed quality assessment of the included studies (KSSR and FVNS). All discrepancies were resolved by consensus. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was used to assess the quality of case-control and cohort studies.²⁷ NOS is a tool with established validity and reliability among evaluators. A NOS score evaluated 3 quality domains: (1) selection of study groups; (2) comparability of groups; and (3) ascertainment of exposure/outcome. Each domain was divided further into subcategories. For each component, a maximum of 4, 2, and 3 stars, respectively, can be obtained. Studies that scored above 6 points were considered high quality.

The authors of this systematic review classified articles that did not mention the study design according to the original article's description of methods. This classification was made independently by 2 authors, and the disagreement was resolved by a third author.

Data Synthesis

The meta-analysis was performed for outcomes included in at least 2 studies and was conducted using Review Manager Version 5.3 (Cochrane Collaboration) software.²⁸ Odds ratios (ORs), hazard ratios (HRs), or weighted mean differences (WMDs) were used as effect measures, with 95% CIs. Pooled unadjusted and adjusted estimates for dichotomous data were calculated using Mantel-Haenszel and

inverse variance methods, respectively. The meta-analysis was performed using the random-effects model.

The Forest plot was used to graphically present the pooled estimates and the 95% CIs. Each study was represented by a square in the plot, proportional to the study's weight in the meta-analysis. Two-sided P values lower than 0.05 were considered statistically significant. Heterogeneity was investigated by the Cochran Q test using a cutoff of 10% for significance²⁹ and quantified using the I^2 index [$100\% \times (Q - df)/Q$].³⁰ To investigate potential sources of heterogeneity, a subgroup analysis was performed according to the study design (cohort or case-control). To evaluate the robustness of the pooled results, we performed a leave-one-out sensitivity analysis by iteratively removing 1 study at a time and recalculating the summary OR.

Results

Study Selection

A total of 691 articles were identified from the initial search. After excluding duplicate or irrelevant articles based on titles and abstracts, 56 potentially relevant articles were retrieved for full-text evaluation. Of these, 44 articles did not meet the inclusion criteria, and 12 studies were included in this systematic review.³¹⁻⁴² The references of the included studies were manually reviewed further, but no relevant article was identified (Appendix 2).

There was substantial agreement between the 2 primary evaluators for titles and abstracts ($k_1 = 0.749$) and for the articles evaluated in full ($k_2 = 0.722$). In all steps, the intervention of a third evaluator was necessary to resolve disagreements between the 2 primary evaluators. The articles that were read in full, but were excluded, are summarized in Appendix 3.

Study Characteristics

The studies' sample sizes ranged from 163 patients^{38,39} to 3348 patients.^{40,41} Participants' mean age ranged from 68 (± 1.5)³¹ to 85.2 (± 6.4).³⁸ Most of the studies (8 studies) included women, ranging from 55.2%³⁸ to 78%.³⁴ Six studies were specific to elderly individuals aged >60 years.^{34,35,38-41} Although the other studies were not specific to the elderly population, mean age was greater than 60 years in 5 studies, ranging from 62 years³³ to 74 years.^{31-33,36,42} In only 1 study was the mean age of participants less than 60 years.³⁷

All studies were published in English. The largest number of studies were conducted in the United States (5 studies, 42%)^{31-33,36,42} and Australia (3 studies, 25%).^{34,38,39} Six studies were conducted in hospitals^{31,35,36,38,39,42}; 3 in long-term care facilities for the elderly^{33,39,40} and 2 in outpatient care facilities.^{33,42} Only the study by Colavecchia et al³² did not clearly report the setting. Table 1 summarizes the characteristics of studies included in this review.

Table 1. Characteristics of Studies Included in the Systematic Review and Clinical Outcomes Associated With Medication Regimen Complexity Measured by MRCI.

Study	Country/Study Setting	Sample	Study Design/Study Duration	Patient Characteristics (Age and Gender)	Source for MRCI Collection/Cutoff Point for MRCI	Clinical Outcomes Evaluated/Was There an Association With Medication Regimen Complexity? Results
31	USA/Three community hospitals	756 Patients (655 no readmission; 101 readmission)	Case control/24 Months	Patients diagnosed with heart failure, acute myocardial infarction, pneumonia, or chronic obstructive pulmonary disease (≥ 18 years; mean: 69 years [SD ± 16.3]; 51.98% were men)	Electronic medical record and high drug list/The study used MRCI as a continuous variable	Hospital readmission/Yes; MRCI was higher in patients who were readmitted (30.8 points) than in those who were not readmitted in 30 days (26.3 points); $P < 0.01$. However, after controlling for demographics and other patient covariates, MRCI did not significantly affect the odds of readmission (OR: 0.99; 95% CI: 0.97-1.01)
32	USA/Not clear	1452 Patients (81 readmitted, 1371 not readmitted)	Cohort/35 Months	Patients diagnosed with heart failure (≥ 18 years; mean: 68 years [SD ± 15]; 57.85% were men)	Electronic health record/A cut-point of 15 for MRCI was used to dichotomize the score based on the previous published literature linking MRCI to readmissions. MRCI $\geq 15 \rightarrow$ high medication regimen complexity; MRCI $< 15 \rightarrow$ low medication regimen complexity	Hospital readmission/Yes; patients with congestive heart failure and MRCI > 15 were more likely to be readmitted 30 days after discharge compared with patients with MRCI < 15 (OR: 1.62; 95% CI: 1.01-2.59; $P = 0.047$)
33	USA/Outpatient care of a liver transplant clinic	181 Patients	Cohort/7 Months	Patients with end-stage liver disease listed for liver transplantation (≥ 18 years; mean age 62 years [range: 56-65 years]; 67% were men)	Electronic health record/The study used MRCI median MRCI $> 19 \rightarrow$ high medication regimen complexity; MRCI $< 19 \rightarrow$ low medication regimen complexity	Medication adherence/Yes; MRCI was associated with nonadherence to medication. Compared with patients reporting high medication adherence, patients with low adherence had a higher medication complexity by MRCI score (20 vs 17, $P = 0.02$). MRCI was significantly associated with nonadherence (OR: 1.04; 95% CI: 1.00-1.08; $P = 0.03$). Each unit increase in number of medications was associated with a 1.4% increase in odds of being nonadherent to medications
34	Australia/Six long-term institutions for the elderly	383 Patients	Cohort/12 Months	Elderly patients (≥ 65 years; median age 88 years [IQR: 84-92]; 78% were women)	Standardized data collection form and electronic medical records/The MRCI was analyzed as a continuous variable divided by 10 because this was deemed more clinically meaningful than a 1-unit increase in MRCI	Hospitalization/Yes; MRCI was associated with an increased risk of hospitalization. Hospitalized residents had more complex medication regimens (47.5 vs 43; $P < 0.01$) than residents who were not hospitalized during follow-up. A 10-unit increase in MRCI was associated with a 17% increase in the rate of hospitalization at any time during follow-up (HR: 1.17; 95% CI: 1.06-1.29; $P = 0.002$)

(continued)

Table 1. (continued)

Study	Country/Study Setting	Sample	Study Design/Study Duration	Patient Characteristics (Age and Gender)	Source for MRCI Collection/Cutoff Point for MRCI	Clinical Outcomes Evaluated/Was There an Association With Medication Regimen Complexity? Results
35	Israel/Hospital	212 Patients	Cohort/12 Months	Elderly people hospitalized (≥ 65 years; mean age 81; SD ± 7.1 [range: 66-103 years]; 61.8% were women)	Interviews with patients and physicians/ The study used MRCI as a continuous variable	Medication adherence/Yes, MRCI was shown to have a significant predictive ability ($P < 0.0001$) of nonadherence to at least 1 drug 1 month after discharge (OR: 1.05; 95% CI: 1.01-1.08)
36	USA/Hospitals and home care services after discharge	213 Patients	Cohort ^a not reported	Patients with peripheral vascular disease, coronary artery disease, congestive heart failure, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, severe orthopedic and/or chronic obstructive pulmonary disease (≥ 50 years mean and standard error of the groups: no ADE: 74.06 years, 1.94; with ADE: 70.85 years, 0.71; 68% were women)	List of drugs and list of medications developed for use in patient's home/ The mean was used as a cutoff score. Patients with MRCI scores of 22 or above were classified into the higher MRCI score group. MRCI $\geq 22 \rightarrow$ high medication regimen complexity; MRCI $< 22 \rightarrow$ low medication regimen complexity	Hospital readmission/Yes: the odds of experiencing an unplanned 30-day readmission were 5.45 times greater for patients with a discharge MRCI score of 22 or above (95% CI: 1.22-24.36; $P = 0.026$). However, the probability of experiencing an unplanned readmission of 30 days was not significant in patients with home MRCI ≥ 15 ($P = 0.267$)
37	Not reported/Four acute care urban hospitals	320 Patients (92 readmissions; 228 no readmissions)	Case-control/11 Months	Patients readmitted with diagnosis of ADE (mean and SD of the groups: readmitted: 50.29 years, ± 17.21 ; nonreadmitted: 49.39 years, ± 17.46 ; 58.5% were women)	List of admissions and discharge medications/ The study used ROC curves to obtain a cutoff score for MRCI. The identified cutoff score was used to create a binary variable that classified MRCI scores as at or above the cutoff score versus below the cutoff score. MRCI $\geq 8 \rightarrow$ high medication regimen complexity; MRCI $< 8 \rightarrow$ low medication regimen complexity	Hospital readmission/Yes: the MRCI was significant for the group that would eventually experience a revisit than for the no-revisit group ($P < 0.001$). Patients with an MRCI score on admission ≥ 8 were more than 2 times more likely to undergo a readmission (OR: 2.57; 95% CI: 1.40-4.70)
38	Australia/Hospital: geriatric unit	163 Patients (99 readmissions; 64 no readmissions)	Cohort/14 Months	Elderly admitted to hospital (≥ 70 years; mean and SD of the groups: readmitted: 84.9 years, ± 6.20 ; nonreadmitted: 85.6 years, ± 16.74 ; 72.4% were women)	Clinical Information System/ The total MRCI score was divided by 10 and analyzed as a continuous variable	Hospital readmission/No: when adjusting for age, sex, activities of daily living, depression, comorbidity, cognitive status, and discharge destination, MRCIs were not associated with readmission (HR: 1.01; 95% CI: 0.81-1.26)
39	Australia/Hospital: geriatric unit	163 Patients	Cohort/14 Months	Elderly people admitted to hospital (≥ 70 years; mean age 85.2 years; SD ± 6.4 [range: 71-101 years]; 55.2% were women)	Clinical Information System/ The study defined a high MRCI as > 15 because this represented the highest quartile of regimen complexity in their cohort. MRCI $> 35 \rightarrow$ high medication regimen complexity; MRCI $< 35 \rightarrow$ high medication regimen complexity	Hospital discharge destination/No: after adjusting for age, sex, comorbidity, and activities of daily living, having a high medication regimen complexity (MRCI > 35) was inversely associated with discharge directly to home (RR: 0.39; 95% CI: 0.20-0.73), when MRCI was analyzed as a continuous variable in 10-unit steps

(continued)

Table 1. (continued)

Study	Country/Study Setting	Sample	Study Design/Study Duration	Patient Characteristics (Age and Gender)	Source for MRCI Collection/Cutoff Point for MRCI	Clinical Outcomes Evaluated/Was There an Association With Medication Regimen Complexity? Results
40	Sweden/Long-term institutions for the elderly and domestic environments	3348 Patients (1125 hospitalized, 2223 nonhospitalized)	Cohort/36 Months	Elderly people (≥ 60 years; mean and IQR of the groups: hospitalized 81 years [72-90] and not hospitalized 72 years [61-79]; 64.8% were women)	Interview with patient, medical record, prescription and nonprescription drugs/The MRCI was analyzed as a continuous variable in t-tests (MRCI continuous divided by 10)	Hospitalization/Yes; medication regimen complexity was associated with unplanned hospitalizations (HR: 1.22; 95% CI: 1.14-1.34). In adjusted analyses, medication regimen complexity of participants living at home were associated with unplanned hospitalization (HR: 1.21; 95% CI: 1.12-1.32). Medication regimen complexity had sensitivity and specificity for predicting unplanned hospitalizations (area under the curve = 0.641). However, in adjusted analyses for participants living in a nonhome setting, medication regimen complexity was not associated with unplanned hospitalization (HR: 1.12; 95% CI: 0.80-1.58)
41	Sweden/Long-term institutions for the elderly and domestic environments	3348 Patients	Cohort/36 Months	Elderly people (≥ 60 years; mean age 72 years [IQR 66-89]; 64.8% were women)	Interview with patient, medical record, prescription and nonprescription drugs/MRCI was analyzed as a continuous variable divided by 10 because a 1-unit increase in complexity index was judged not to be clinically relevant	Mortality/Yes; medication regimen complexity was associated with mortality in the unadjusted (HR: 1.61; 95% CI: 1.51-1.72) and adjusted analyses (HR: 1.12; 95% CI: 1.01-1.25; $P < 0.01$). In the subanalyses, when the study sample was stratified by sex, there was an adjusted association between MRCI and all-cause mortality for men (HR: 1.38; 95% CI: 1.11-1.72); when the study sample was stratified by age, there was an association between medication regimen complexity and mortality for participants ≤ 80 years old (HR: 1.27; 95% CI: 1.03-1.57), and when the study sample was stratified by cognitive status, there was an association between regimen complexity and mortality in participants with MMSE ≥ 26 (HR: 1.18; 95% CI: 1.02-1.38)
42	USA/Outpatient care cardiomyopathy clinic	174 Patients	Cohort/12 Months	Patients with heart failure (mean age 71.2, SD ± 11.9 ; 96.6% were men)	Electronic records of outpatient admission and discharge medication and drugs obtained from pharmacies/Not clear (although the article did not leave the MRCI cutoff point clear, the authors of this review believe that the study used the MRCI as a continuous variable)	Hospital readmission/No; each unit increase in MRCI score from admission to discharge was associated with probability of readmission of 4% (OR: 0.955; 95% CI: 0.911-1.001). However, this finding did not reach statistical significance ($P = 0.058$)

Abbreviations: ADE, adverse drug event; HR, hazard ratio; IQR, interquartile range; MMSE, Mini-Mental State Examination; MRCI, Medication Regimen Complexity Index; OR, odds ratio; RR, relative risk; ROC, Receiver Operating Characteristic.

*Evaluation of the reviewers regarding the study design for performing the critical analysis and quality analysis of the studies that did not report.

Clinical Outcomes Associated With MRC in Individual Studies

Five clinical outcomes related to MRC were identified: hospital readmission, medication nonadherence (active or passive process whereby the patient chooses to deviate from the treatment regimen or in which the patient may be careless or forgetful about adhering to treatment regimen⁴³), hospitalization, hospital discharge destination, and mortality. Of the 12 studies analyzed in this review, 6 used the MRCI as a continuous variable.^{31,34,35,38,40,41} Five studies categorized data by establishing a cutoff point for the MRCI by dichotomizing the values for high and low MRCI.^{32,33,36,37,39} Only 1 study did not make clear the cutoff point used.⁴²

Among the studies that used the MRCI as a continuous variable, 4 highlighted that MRCI was analyzed as a continuous variable divided by 10.^{34,38,40,41} Regarding the studies that established a cutoff point for the MRCI, 2 studies dichotomized the data based on the mean MRCI, and patients with MRCI above the mean had high MRC and patients with MRCI below the mean had low MRC.^{33,36} One study dichotomized the MRCI where ≥ 15 meant high MRC and < 15 meant low MRC.³² One study used quartiles analysis and defined a MRCI > 35 as high, represented as the highest quartile of MRC in their study.³⁹ One study used the ROC curve that classified the MRCI ≥ 8 as high and MRCI < 8 as low.³⁷

Four cohort studies investigated the association of MRC with hospital readmission^{32,36,38,42}; of these, 2 studies showed that MRC was associated with unplanned hospital readmissions of 30 days.^{32,36} Two case-control studies identified that patients readmitted had higher MRCI scores than the nonreadmitted group.^{31,37} Regarding the medication adherence outcome, 2 cohort studies used self-report measurements of the patients³⁵ and Morisky Medication Adherence Scale,³³ respectively, and showed a significant association between MRC and low adherence.^{33,35} Two cohort studies investigated the association between MRC and hospitalization and found that patients with high MRCI had a higher risk of hospitalization.^{34,40} One study showed that MRCI was not associated with the hospital discharge destination,³⁹ and another study showed that MRCI was associated with mortality.⁴¹ Clinical outcomes and main results of studies are described in Table 1.

Quality Assessment

The average number of stars of the included articles was 6 (range 4-8), and most of the studies scored 6 or more stars indicating good methodological quality.^{31-33,35,36,38-41} The results of the quality assessment of the case-control and cohort studies are available in Appendixes 4 and 5, respectively.

Data Synthesis

Meta-analyses were performed for the following clinical outcomes: first hospitalization, hospital readmission, and medication nonadherence. Sensitivity analysis showed that the summary ORs remained stable, indicating that our results were not driven by any single study.

Medication Adherence

Two cohort studies^{33,35} analyzed medication adherence as an outcome of interest based on continuous and adjusted data for MRCI, and the pooled effects were calculated using WMD and OR, respectively. These studies used adjusted analysis for all factors statistically associated with low medication adherence³³ and adjusted analysis for the number of medications at discharge.³⁵ For meta-analysis of continuous measures, patients with nonadherence medication had a higher MRCI score compared with patients with medication adherence (WMD = 5.64, 95% CI = 3.59 to 7.68, $I^2 = 24\%$; Figure 1A). In the adjusted meta-analysis, there was an association between a high MRCI and nonadherence to medication (adjusted OR = 1.05, 95% CI = 1.02 to 1.07, $I^2 = 0\%$; Figure 1B). In both cases, the results were considered statistically significant.

First Hospitalization

Two cohort studies^{34,40} analyzed hospitalization as an outcome of interest based on continuous and adjusted data for MRCI, and the pooled effects were calculated using WMD and HR, respectively. These studies used adjusted analyses for potential confounders associated with unplanned hospitalization in previous studies. For meta-analysis of continuous measures, patients with first hospitalization had a higher MRCI score compared with nonhospitalized patients (WMD = 4.50, 95% CI = 3.79 to 5.21, $I^2 = 0\%$; Figure 2A). In the adjusted meta-analysis, there was an association between a high MRCI and first hospitalization (HR = 1.20, 95% CI = 1.14 to 1.27, $I^2 = 0\%$; Figure 2B). In both cases, the results were considered statistically significant.

Hospital Readmission

Two case control studies^{31,37} and 2 cohort studies^{32,38} provided continuous data for MRCI, and the pooled effects were measured using WMD. No differences were found in MRCI comparing readmitted and nonreadmitted patients (WMD = 4.03; 95% CI = -0.08 to 8.13), and a high between-study heterogeneity was observed ($I^2 = 87\%$). In the subgroup analysis, readmitted patients had a higher MRCI compared with nonreadmitted patients in case-control studies (WMD = 7.72; 95% CI = 1.19 to

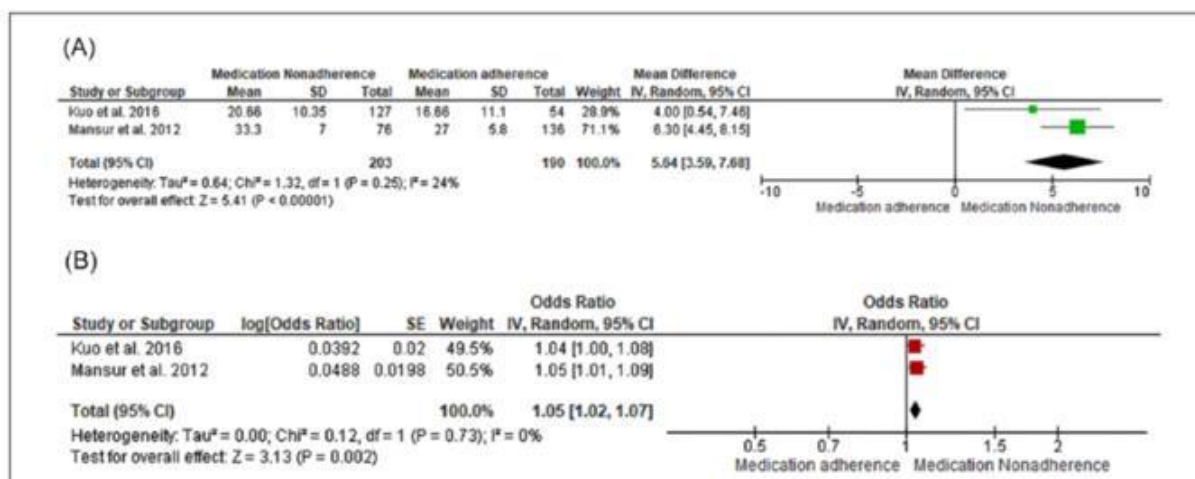


Figure 1. Forest plot for medication adherence based on continuous (A) and adjusted data (B).
 Abbreviation: SE, standard error.

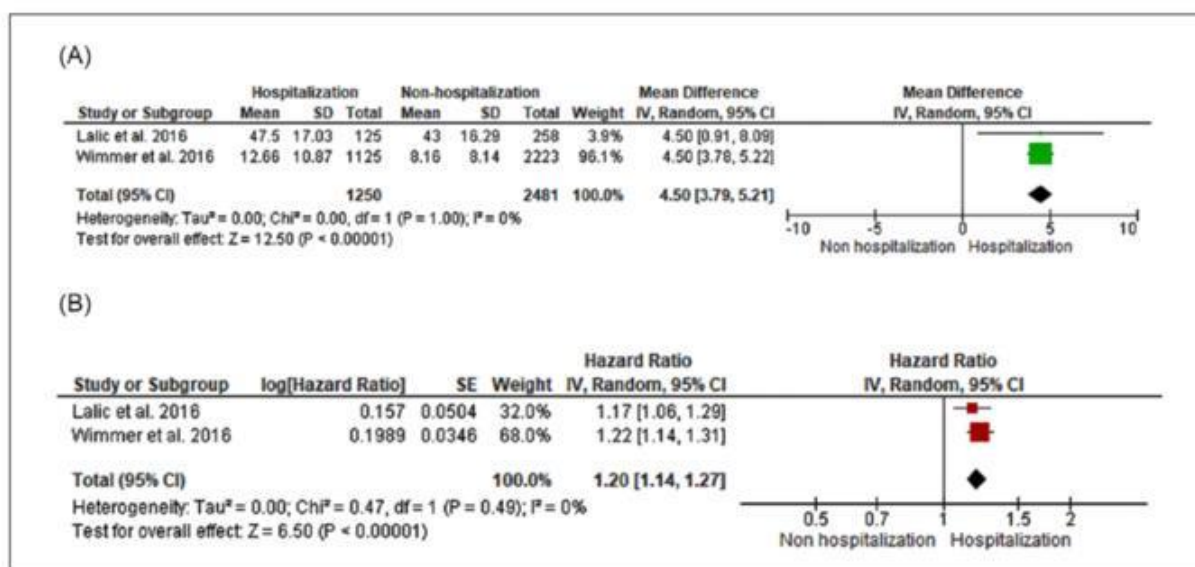


Figure 2. Forest plot showing mean difference of MRC scores between hospitalized and nonhospitalized patients (A) and adjusted meta-analysis of association between high MRCI (≥ 8) and first hospitalization (B).
 Abbreviations: MRC, medication regimen complexity; MRCI, medication regimen complexity index; SE, standard error.

14.25; $I^2 = 84\%$). These results were statistically significant. No differences were found by pooling cohort studies ($WMD = 0.92$; 95% CI = -0.38 to 2.22 ; $I^2 = 0\%$). These results were not statistically significant (Figure 3A).

Two case control studies^{31,37} and 3 cohort studies^{32,36,42} reported adjusted estimates for the association between MRCI and hospital readmission, and the meta-analysis was performed using the generic inverse variance method. These studies used adjusted analysis for readmitted

patients within 30 days of hospital discharge^{31,32,36} and adjusted analysis for sex, age, and length of hospital stay³⁷ as effect estimates. In the adjusted meta-analysis, no association was found between MRCI and hospital readmission (adjusted OR = 1.04; 95% CI = 0.93 to 1.16). A high between-study heterogeneity was observed ($I^2 = 80\%$), but there was no association of study design. In both analyses, the results were not statistically significant (Figure 3B).

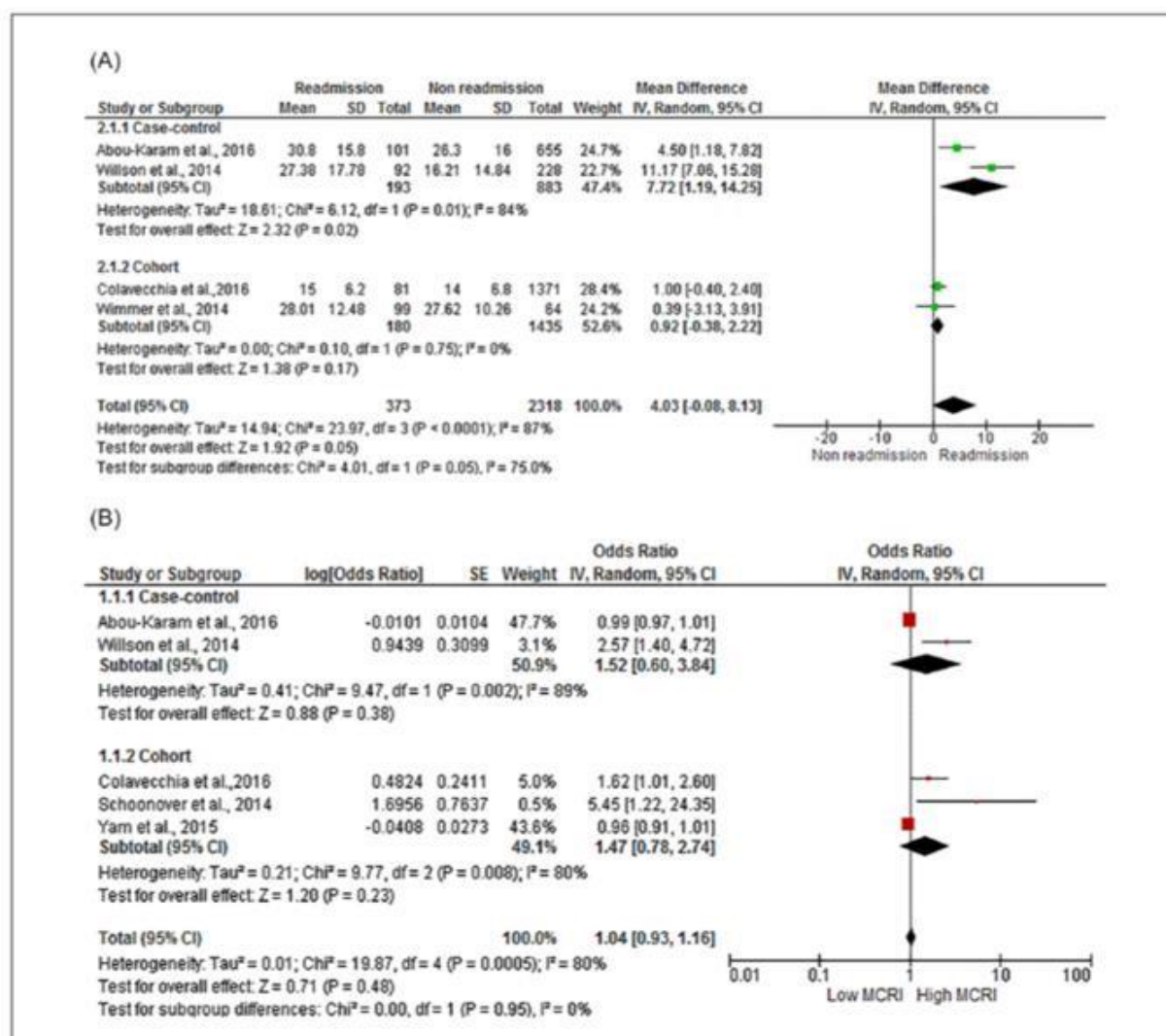


Figure 3. Forest plot showing mean difference of MRC scores between readmitted and nonreadmitted patients (A) and adjusted meta-analysis of association between high MRCI (≥ 8) and hospital readmission (B).

Abbreviations: MRC, medication regimen complexity; MRCI, medication regimen complexity index; SE, standard error.

Discussion

Before statistically analyzing the association between MRC, measured by the MRCI, and a specific type of outcome, it was necessary to have a holistic view of the health outcomes influenced by MRC. In this context, Alves-Conceição et al.¹⁰ obtained a global panorama of the health outcomes influenced by MRC. Thus, the authors chose to know all health outcomes influenced by MRC, measured by the MRCI, before statistically analyzing the association between them.¹⁰

From this study, it was possible to infer that clinical outcomes are more frequently associated with MRC, measured

by the MRCI. Thus, this meta-analysis was performed from a secondary data analysis of the systematic review performed by Alves-Conceição et al.¹⁰ Therefore, this systematic review and meta-analysis aimed to assess the association between MRC measured by the MRCI and patients' clinical outcomes. In addition, no meta-analysis was performed in the previous study because of the number of data to be discussed in the manuscript as outcomes associated to MRC measured by the MRCI, terminologies, and concepts on the subject.¹⁰

This meta-analysis showed that MRC may be associated with patients' clinical outcomes. The results of this meta-analysis indicate an association between a high

MRCI and nonadherence to medication. Although the association between medication adherence and MRC has shown statistical significance, the magnitude of the effect was small. Studies have shown that nonadherence to treatment affects 40% to 75% of elderly patients and may cause drug-related problems and increased morbidity and costs, which may burden health systems.⁴⁴⁻⁵¹ In addition, it has been found that patients who are prescribed medications that must be taken multiple times per day are less likely to adhere to their treatments than patients with simpler dosing schedules, which contributes to medication nonadherence and inappropriate medication use.⁵² Despite these studies, the association between MRC and medication nonadherence should be interpreted with caution because there is no clinical evidence of how many points should be reduced in MRC to improve patients' medication adherence. This analysis implies the need for intervention studies that determine how many points should be reduced on MRC to improve patients' medication adherence.

Our results also suggested an association between first hospitalization and hospital readmission with MRC. Although the secondary analysis of case-control studies has been significant in the continuous analysis, for the hospital readmission outcome, these results should be interpreted with caution because in the combined analysis, the effect was not considered statistically significant. These results may be associated with the patients' characteristics in the included studies, which was mostly composed of elderly people. These patients usually present with multimorbidities, which are related to physiological and immunological changes of aging and may influence their response to medications. Consequently, more medications may be added into the treatment of the elderly, which may increase MRC and reduce treatment safety, leading to hospitalizations and hospital readmission.^{47,53-57}

Similarly, a systematic review conducted by Wimmer et al⁹ showed that MRC was related to these outcomes. However, the studies included in this review were performed only with elderly patients. Although it is important to evaluate MRC in elderly patients, it is necessary to investigate this influence in other populations, such as young adults, in order to improve the patients' clinical outcomes and safety. In this meta-analysis, the included studies related to the hospital readmission outcome were not specific to the elderly population. Thus, not restricting the population in systematic reviews may broaden the assessment of the association of MRC with health outcomes.

The studies included in this systematic review only characterized the results on MRC but did not infer how it can be modified. This fact may be related to the observational design of these studies. Others study designs such as clinical trials would be necessary to answer how the MRC can be modified. The literature shows that the MRC can be reduced by assessing the most appropriate dose, frequency, and instructions for use for each patient.^{14,15,19} Therefore,

the institutionalization of medication review service in hospitals and outpatient settings may be relevant because the pharmacist can analyze all the medicines used by patients. This analysis allows the identification of factors associated with MRC in order to solve possible problems that may increase this complexity and consequently improve clinical outcomes and patient safety.

Although the MRCI is considered a gold standard tool to assess MRC, there is no cutoff point to define when MRC becomes relevant.^{2,10,20,58} In this systematic review, although an association was found between a high MRCI, hospitalization, and medication nonadherence, studies used different cutoff points to dichotomize patients with high and low MRC, and the results of this study should be interpreted with caution. Moreover, we were unable to analyze the influence of the number of medications as a confounding variable on the association between MRC and the outcomes of interest. It has been found that MRC and the number of medications are both associated with self-reported pain,⁶ unplanned hospital admissions,⁴⁰ and medication nonadherence.⁵⁹ Additional work is needed to determine an optimal cutoff point for MRC, the influence of polypharmacy, and whether simplifying medication regimens leads to a reduction in hospitalizations, hospital readmissions, and medication nonadherence.

To the best of our knowledge, this systematic review and meta-analysis is the first to analyze the association between MRC and first hospitalization, hospital readmission, and medication nonadherence, without restricting the population and using the MRCI, which is considered the gold standard to measure the MRC. This study used a rigorous method of search for article selection, synthesis, presentation of results, and quality assessment, using 2 reviewers to evaluate titles, abstracts, and full texts; to extract results; and to assess the quality of the studies. In addition, this review followed most of the quality criteria established by the AMSTAR, assigning higher quality and better description to the review.

Despite a rigorous study design and comprehensive searching, this review experienced some limitations, which included difficulty in evaluating the results, because there is no cutoff point to the MRCI. In addition, although this systematic review does not restrict the age of the population, its results cannot be generalized because most of the included studies were performed with elderly patients. Considering that the studies included in the meta-analysis involved this specific population, it was not possible to stratify the results by age. Finally, another limitation of this study refers to the low number of studies included in the meta-analysis, which may interfere with the reliability of the findings. Thus, the funnel plot, a useful tool in investigating small-study effects in meta-analyses, cannot be performed in this study because of limited power when there are few studies.⁶⁰ Therefore, caution should be used in interpreting the findings of this meta-analysis.

Conclusion and Relevance

In this meta-analysis, the clinical outcomes associated with MRC were heterogeneous. Thus, it was only possible to perform meta-analysis with the outcomes: medication adherence, hospitalization, and hospital readmission. All results were significantly associated with MRC to medication adherence and hospitalization outcomes. It is important to highlight that for the hospital readmission outcome, the results were statistically significant only for the case-control studies in the continuous analysis. Therefore, this meta-analysis shows that MRC may influence patients' clinical outcomes. Thus, MRC may be a risk factor that should be considered in interventions to improve clinical outcomes and contribute to patient safety. Although most studies presented high quality evidence, the different cutoff points used for the MRCI and the number of included studies precluded the correct estimation of the strength of this association. Thus, more clinical studies on the subject as well as standardized cutoff for the MRCI are needed to strengthen the findings of the current evidence.

Authors' Note

This work was presented in banner form, at the XVIII Congreso Internacional de la Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos, Chile, November 14 to 16, 2018.

Acknowledgments

We thank the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Brasil (CAPES), Finance Code 001, for partly financing this study in the form of a scholarship to the authors VA-C, KSSR, RdeOSS and SCS. We also thank researchers of the Laboratory of Teaching and Research in Social Pharmacy (LEPFS).

Declaration of Conflicting Interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

ORCID iD

Divaldo Pereira de Lyra Jr  <https://orcid.org/0000-0002-0266-0702>

Supplemental Material

Supplemental material for this article is available online.

References

1. Barnason S, Zimmerman L, Hertzog M, Schulz P. Pilot testing of a medication self-management transition intervention for heart failure patients. *West J Nurs Res*. 2010;32:849-870. doi:10.1177/0193945910371216
2. Cardone KE, Manley HJ, Grabe DW, Meola S, Hoy CD, Bailie GR. Quantifying home medication regimen changes and quality of life in patients receiving nocturnal home hemodialysis. *Hemodial Int*. 2011;15:234-242. doi:10.1111/j.1542-4758.2011.00539.x
3. Libby AM, Fish DN, Hosokawa PW, et al. Patient-level medication regimen complexity across populations with chronic disease. *Clin Ther*. 2013;35:385-398.e1. doi:10.1016/j.clinthera.2013.02.019
4. Linnebur SA, Griend JP, Metz KR, Hosokawa PW, Hirsch JD, Libby AM. Patient-level medication regimen complexity in older adults with depression. *Clin Ther*. 2014;36:1538-1546.e1. doi:10.1016/j.clinthera.2014.10.004
5. McDonald MV, Feldman PH, Barrón-Vayá Y, Peng TR, Sridharan S, Pezzin LE. Outcomes of clinical decision support (CDS) and correlates of CDS use for home care patients with high medication regimen complexity: a randomized trial. *J Eval Clin Pract*. 2016;22:10-19. doi:10.1111/jep.12383
6. Wimmer BC, Johnell K, Fastbom J, Wiese MD, Bell JS. Factors associated with medication regimen complexity in older people: a cross-sectional population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71:1099-1108. doi:10.1007/s00228-015-1883-2
7. Yeh A, Shah-Manek B, Lor KB. Medication regimen complexity and A1C goal attainment in underserved adults with type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*. 2017;51:111-117. doi:10.1177/1060028016673652
8. Alves-Conceição V, Silva DT, Santana VL, Santos EGD, Santos LMC, Lyra DP Jr. Evaluation of pharmacotherapy complexity in residents of long-term care facilities: a cross-sectional descriptive study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017;18:59. doi:10.1186/s40360-017-0164-3
9. Wimmer BC, Cross AJ, Jekanovic N, et al. Clinical outcomes associated with medication regimen complexity in older people: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65:747-753. doi:10.1111/jgs.14682
10. Alves-Conceição V, Rocha KSS, Silva FVN, Silva ROS, Silva DTD, Lyra DP Jr. Medication regimen complexity measured by MRCI: a systematic review to identify health outcomes. *Ann Pharmacother*. 2018;52:1117-1134. doi:10.1177/1060028018773691
11. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487-497. doi:10.1056/NEJMr050100
12. Olson CH, Dierich M, Westra BL. Automation of a high risk medication regime algorithm in a home health care population. *J Biomed Inform*. 2014;51:60-71. doi:10.1016/j.jbi.2014.04.004
13. Kennedy J, Wood EG. Medication costs and adherence of treatment before and after the Affordable Care Act: 1999-2015. *Am J Public Health*. 2016;106:1804-1807. doi:10.2105/AJPH.2016.303269
14. George J, Phun YT, Bailey MJ, Kong DC, Stewart K. Development and validation of the Medication Regimen Complexity Index. *Ann Pharmacother*. 2004;38:1369-1376. doi:10.1345/aph.1D479
15. Melchior AC, Correr CJ, Fernández-Llamos F. Translation and validation in to Portuguese language of the Medication Regimen Complexity Index. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89:210-218. doi:10.1590/S0066-782X2007001600001

16. Dilorio C, Yeager K, Shafer PO, et al. The epilepsy medication and treatment complexity index: reliability and validity testing. *J Neurosci Nurs*. 2003;35:155-162.
17. Dilorio C, McDonnell M, McCarty F, Yeager K. Initial testing of the Antiretroviral Medication Complexity Index. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2006;17:26-36. doi:10.1016/j.jana.2005.11.003
18. Martin S, Wolters PL, Calabrese SK, et al. The Antiretroviral Regimen Complexity Index: a novel method of quantifying regimen complexity. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45:535-544. doi:10.1097/QAI.0b013e3181ed1f1f
19. Paquin AM, Zimmerman KM, Kostas TR, et al. Complexity perplexity: a systematic review to describe the measurement of medication regimen complexity. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;12:829-840. doi:10.1517/14740338.2013.823944
20. Donabedian A. The definition of quality and approaches to its assessment. *Health Serv Res*. 1981;16:236-237.
21. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *Milbank Q*. 2005;83:691-729. doi:10.1111/j.1468-0009.2005.00397.x
22. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000;283:2008-2012. doi:10.1001/jama.283.15.2008
23. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10. <https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-7-10>. Accessed October 19, 2019.
24. Schardt C, Adams MB, Owens T, Keitz S, Fontelo P. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2007;7:16. doi:10.1186/1472-6947-7-16
25. Kozma CM, Reeder CE, Schulz RM. Economic, clinical and humanistic outcomes: a planning tool for pharmacoeconomic research. *Clin Ther*. 1993;15:1121-1132.
26. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159-174.
27. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Accessed May 19, 2018.
28. The Nordic Cochrane Centre. *RevMan* [computer program]. Version 5.3.5. Copenhagen, Denmark: The Cochrane Collaboration; 2015.
29. Cochran WG. The combination of estimates from different experiments. *Biometrics*. 1954;10:101-129.
30. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21:1539-1558. doi:10.1002/sim.1186
31. Abou-Karam N, Bradford C, Lor KB, Barnett M, Ha M, Rizos A. Medication regimen complexity and readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, pneumonia, and chronic obstructive pulmonary disease. *SAGE Open Med*. 2016;4:2050312116632426. doi:10.1177/2050312116632426
32. Colavecchia AC, Putney DR, Johnson ML, Aparasu RR. Discharge medication complexity and 30-day heart failure readmissions. *Res Social Adm Pharm*. 2017;13:857-863. doi:10.1016/j.sapharm.2016.10.002
33. Kuo SZ, Haftek M, Lai JC. Factors associated with medication non-adherence in patients with end-stage liver disease. *Dig Dis Sci*. 2017;62:543-549. doi:10.1007/s10620-016-4391-z
34. Lalic S, Slugggett JK, Ilomäki 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;17:1067.e1-1067.e6. doi:10.1016/j.jamda.2016.08.019
35. Mansur N, Weiss A, Belosoesky Y. Looking beyond polypharmacy: quantification of medication regimen complexity in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10:223-229. doi:10.1016/j.amjopharm.2012.06.002
36. Schoonover H, Corbett CF, Weeks DL, Willson MN, Setter SM. Predicting potential postdischarge adverse drug events and 30-day unplanned hospital readmissions from medication regimen complexity. *J Patient Saf*. 2014;10:186-191. doi:10.1097/PTS.0000000000000067
37. Willson MN, Greer CL, Weeks DL. Medication regimen complexity and hospital readmission for an adverse drug event. *Ann Pharmacother*. 2014;48:26-32. doi:10.1177/1060028013510898
38. Wimmer BC, Dent E, Bell JS, et al. Medication regimen complexity and unplanned hospital readmissions in older people. *Ann Pharmacother*. 2014;48:1120-1128. doi:10.1177/1060028014537469
39. Wimmer BC, Dent E, Visvanathan R, et al. Polypharmacy and medication regimen complexity as factors associated with hospital discharge destination among older people: a prospective cohort study. *Drugs Aging*. 2014;31:623-630. doi:10.1007/s40266-014-0185-1
40. Wimmer BC, Bell JS, Fastbom J, Wiese MD, Johnell K. Medication regimen complexity and number of medications as factors associated with unplanned hospitalizations in older people: a population-based cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71:831-837. doi:10.1093/gerona/glv219
41. Wimmer BC, Bell JS, Fastbom J, Wiese MD, Johnell K. Medication regimen complexity and polypharmacy as factors associated with all-cause mortality in older people: a population-based cohort study. *Ann Pharmacother*. 2016;50:89-95. doi:10.1177/1060028015621071
42. Yam FK, Lew T, Eraly SA, Lin HW, Hirsch JD, Devor M. Changes in medication regimen complexity and the risk for 90-day hospital readmission and/or emergency department visits in US Veterans with heart failure. *Res Social Adm Pharm*. 2016;12:713-721. doi:10.1016/j.sapharm.2015.10.004
43. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119:3028-3035. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768986
44. Pantuzza LL, Ceccato MDGB, Silveira MR, Junqueira LMR, Reis AMM. Association between medication regimen complexity and pharmacotherapy adherence: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73:1475-1489. doi:10.1007/s00228-017-2315-2
45. Advinha AM, de Oliveira-Martins S, Mateus V, Pajote SG, Lopes MJ. Medication regimen complexity in institutionalized elderly people in an aging society. *Int J Clin Pharm*. 2014;36:750-756. doi:10.1007/s11096-014-9963-4
46. Mukete BN, Ferdinand KC. Polypharmacy in older adults with hypertension: a comprehensive review. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18:10-18. doi:10.1111/jch.12624

47. Silva DT, Santos AP, Aguiar PM, da Silva WB, de Lyra DP Jr. Analysis of research quality regarding pharmaceutical intervention in elderly residents of long-term care facilities: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58:1404-1406. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.02932.x
48. Rollason V, Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly: a systematic review of the role of the pharmacist. *Drugs Aging.* 2003;20:817-832. doi:10.2165/00002512-200320110-00003
49. Mda SB, Reiners AAO, Marcon SS. Knowledge about hypertension and factors associated with the non-adherence to drug therapy. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2014;22:491-498. doi:10.1590/0104-1169.3447.2442
50. Conn VS, Ruppar TM. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: systematic review and meta-analysis. *Prev Med.* 2017;99:269-276. doi:10.1016/j.ypmed.2017.03.008
51. Marcum ZA, Hanlon JT, Murray MD. Improving medication adherence and health outcomes in older adults: an evidence-based review of randomized controlled trials. *Drugs Aging.* 2017;34:191-201. doi:10.1007/s40266-016-0433-7
52. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001;23:1296-1310.
53. Nunes BP, Soares MU, Wachs LS, et al. Hospitalization in the elderly: association with multimorbidity, primary care and health insurance. *Rev Public Health.* 2017;51:43. http://www.scielo.br/pdf/rsp/v51/pt_0034-8910-rsp-S1518-87872017051006646.pdf. Accessed October 19, 2019.
54. Santos AP, Silva DT, Alves-Conceição V, Antonioli AR, Lyra DP Jr. Conceptualizing and measuring potentially inappropriate drug therapy. *J Clin Pharm Ther.* 2015;40:167-176. doi:10.1111/jcpt.12246
55. Soares MA, Fernandez-Llimos F, Cabrita J. Prescription evaluation criteria for potentially inappropriate drugs: a systematic review [in Portuguese]. *Acta Med Port.* 2011;24:775-784.
56. Dierich MT, Mueller C, Westra BL. Medication regimens in older home care patients. *J Gerontol Nurs.* 2011;37:45-55. doi:10.3928/00989134-20111103-02
57. Olson CH, Dey S, Kumar V, Monsen KA, Westra BL. Clustering of elderly patient subgroups to identify medication-related readmission risks. *Int J Med Inform.* 2016;85:43-52. doi:10.1016/j.ijmedinf.2015.10.004
58. Bisharat B, Hafi L, Baron-Epel O, Armaly Z, Bowirrat A. Pharmacist counseling to cardiac patients in Israel prior to discharge from hospital contribute to increasing patient's medication adherence closing gaps and improving outcomes. *J Transl Med.* 2012;10:34. doi:10.1186/1479-5876-10-34
59. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, et al. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Arch Intern Med.* 2011;171:814-822. doi:10.1001/archinternmed.2010.495
60. Simmonds M. Quantifying the risk of error when interpreting funnel plots. *Syst Rev.* 2015;4:24. doi:10.1186/s13643-015-0004-8

ANEXO 09

Comprovante de submissão do manuscrito “*Pharmacists’ interventions on medication regimen complexity in elderly with chronic diseases that contribute to cardiovascular risk: a study protocol for a randomized clinical trial*”

Your submission to BMC Geriatrics - BGTC-D-22-00050 - [EMID:2db8e3551508aa07]

① Você encaminhou esta mensagem em Ter, 10/05/2022 21:24

Traduzir a mensagem para: Português (Brasil) | Nunca traduzir do: Inglês



LEPFS, UFS <lepfs.ufs@gmail.com>

Para: Você; Fernanda Valença Feitosa



Ter, 10/05/2022 10:54

----- Forwarded message -----

De: **BMC Geriatrics Editorial Office** <em@editorialmanager.com>

Date: ter., 10 de mai. de 2022 às 08:29

Subject: Your submission to BMC Geriatrics - BGTC-D-22-00050 - [EMID:2db8e3551508aa07]

To: Divaldo Pereira de Lyra Júnior <lepfs.ufs@gmail.com>

BGTC-D-22-00050

Pharmacists' interventions on Medication Regimen Complexity in elderly with chronic diseases that contribute to cardiovascular risk: a study protocol for a randomized clinical trial
Vanessa Alves-Conceição; Fernanda Valença Valença-Feitosa; Gabriela Andrade Conrado Carvalho; Fernanda Oliveira Prado Oliveira Prado; Kérlin Stancine Santos Rocha; Sabrina Cerqueira Santos; Rafaella de Oliveira Santos Silva; Dyego Carlos Souza Anacleto de Araújo; Daniel Tenório da Silva; Divaldo Pereira de Lyra Júnior
BMC Geriatrics

Dear Dr. Lyra Júnior,

Your manuscript 'Pharmacists' interventions on Medication Regimen Complexity in elderly with chronic diseases that contribute to cardiovascular risk: a study protocol for a randomized clinical trial' (BGTC-D-22-00050) has been assessed. Based on my own assessment as Editor, I am pleased to inform you that it is **potentially acceptable for publication in BMC Geriatrics**, once you have carried out some essential revisions suggested below.

Please also take a moment to check our website at <https://www.editorialmanager.com/bgtc/> for any additional comments that were saved as attachments.

If you are able to fully address these points, we would encourage you to submit a revised manuscript to BMC Geriatrics.

Once you have made the necessary corrections, please submit a revised manuscript online at:

<https://www.editorialmanager.com/bgtc/>

If you have forgotten your password, please use the 'Send Login Details' link on the login page at <https://www.editorialmanager.com/bgtc/>. For security reasons, your password will be reset.

We request that a point-by-point response letter accompanies your revised manuscript. This letter must provide a detailed response to each reviewer/editorial point raised, describing what amendments have been made to the manuscript text and where these can be found (e.g. Methods section, line 12, page 5). If you disagree with any comments raised, please provide a detailed rebuttal to help explain and justify your decision.

Please also ensure that your revised manuscript conforms to the journal style, which can be found at the Submission Guidelines on the journal homepage.

A decision will be made once we have received your revised manuscript, which we expect by 24 May 2022.

Please note that you will not be able to add, remove, or change the order of authors once the editor has accepted your manuscript for publication.

Any proposed changes to the authorship must be requested during peer-review, and adhere to our criteria for authorship as outlined in BioMed Central's policies.

To request a change in authorship, please download the 'Request for change in authorship form' which can be found here - <http://www.biomedcentral.com/about/editorialpolicies#authorship>.

Please note that incomplete forms will be rejected.

Your request will be taken into consideration by the editor, and you will be advised whether any changes will be permitted. Please be aware that we may investigate, or ask your institute to investigate, any unauthorized attempts to change authorship or discrepancies in authorship between the submitted and revised versions of your manuscript.

We look forward to receiving your revised manuscript and please do not hesitate to contact us if you have any questions.

Best wishes,

Oliver Cocks

BMC Geriatrics

<https://bmgeriatr.biomedcentral.com/>

