

EPIDEMIOLOGIA DA POLIFARMÁCIA EM IDOSOS ONCOLÓGICOS: ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVO

EPIDEMIOLOGY OF POLYPHARMACY IN OLDER PATIENTS WITH CANCER: PROSPECTIVE COHORT STUDY

Jurema Telles de Oliveira Lima Sales^{1,2}, Tatiana Callado Amorim Casa Nova²; Inês Marabuco Lopes^{2,3}, Caroline Maria da Silva Wanderley², Mirella Rebelo Bezerra^{1,2}, Ítala Morgania Nóbrega Farias^{1,2}, Maria Júlia Gonçalves de Mello^{1,2}.

1) Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP). Rua dos Coelhos, 300 – Boa Vista, Recife – PE. CEP: 50070-550.

2) Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS). Avenida Mal. Mascarenhas de Moraes, 4861 – Imbiribeira, Recife – PE. CEP: 51150-000.

3) Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) – Centro Acadêmico do Agreste (CAA). Avenida Campina Grande – Nova Caruaru, Caruaru – PE. CEP: 55024-900

Reconhecimento de apoio ao estudo: CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, através do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC).

Os autores negam quaisquer conflitos de interesse no desenvolvimento desta pesquisa.

RESUMO

Objetivos: Determinar a prevalência da polifarmácia e subgrupos terapêuticos em pacientes idosos com câncer e associação ao óbito em seis e doze meses. **Métodos:** Coorte prospectiva de idosos diagnosticados com câncer acompanhados de janeiro de 2015 a outubro de 2016. Polifarmácia é definida como o uso concomitante de cinco ou mais medicamentos. Realizadas análise multivariada de Poisson, curvas de sobrevida de Kaplan-Meier e avaliação do risco de óbito pela regressão de Cox. **Resultados:** Prevalência de polifarmácia dos 747 participantes foi 21,3%. Destacaram-se subgrupos terapêuticos que atuam no sistema renina-angiotensina (44%), diuréticos (29,5%) e hipoglicemiantes (25,2%). Sexo feminino, tabagismo e mais de duas comorbidades associaram-se à polifarmácia. Identificou-se polifarmácia como fator independente para óbito em seis meses (HR= 1,75; IC 95% 1,19-2,56) e em 12 meses (HR= 1,46; IC 95% 1,05-2,02). Sobrevida menor ocorreu nos pacientes com polifarmácia em seis e em 12 meses (log-rank 0,003 e 0,020, respectivamente). **Conclusões:** Quase um quarto dos idosos usava cinco ou mais medicamentos, predominantemente, para controlar doenças cardiovasculares e diabetes. Polifarmácia associou-se a menor sobrevida global em seis e 12 meses. Como um importante instrumento da Avaliação Geriátrica Ampla, sugere-se revisão das prescrições para reduzir o risco de eventos adversos como o óbito.

Palavras-chave: Pesquisa em Farmácia; Idoso; Neoplasias; /Mortalidade; Análise de Sobrevida.

ABSTRACT

Objectives: To determine polypharmacy's prevalence and therapeutic subgroups in elderly cancer patients and association with the occurrence of death at six and 12 months. **Methods:** Prospective cohort enrolled elderly patients with a cancer diagnosis followed from January 2015 to October 2016. Polypharmacy is defined as the concurrent use of five or more medications. Poisson multivariate analysis, Kaplan-Meier survival curves and risk assessment of death by Cox regression were performed. **Results:** Polypharmacy prevalence of the 747 participants was 21.3%. The most commonly prescribed therapeutic subgroups were agents acting on the renin-angiotensin system (44%), diuretics (29.5%) and hypoglycemic drugs (25.2%). Female, smoking and two or more comorbidities were associated with polypharmacy. Polypharmacy was an independent factor for death in six months (HR = 1.75; 95% CI 1.19-2.56) and in 12 months (HR = 1.46; 95% CI 1.05-2.02). Shortest survival occurred in patients with polypharmacy in six and 12 months (log-rank 0.003 and 0.020, respectively). **Conclusion:** Almost a quarter of the elderly used five or more medications, mainly to control cardiovascular diseases and diabetes. Polypharmacy was associated with reduction of overall survival at six and 12 months. As an important tool of the Comprehensive Geriatric Assessment, a review of prescriptions is suggested to reduce the risk of adverse events such as death.

Keywords: Polypharmacy; Older Adults; Neoplasms; Mortality; Survival Analysis.

I. INTRODUÇÃO

Polifarmácia é definida como o uso concomitante de múltiplos medicamentos por um indivíduo. Embora não haja um consenso sobre o número exato de drogas prescritas, a prevalência de polifarmácia é usualmente calculada a partir de cinco ou mais medicamentos utilizados na população de idosos.^{1,2} Ainda que possa melhorar a qualidade de vida do paciente, a polifarmácia está associada a desfechos desfavoráveis como maior risco de reações adversas às drogas,³ de interações medicamentosas,⁴ de prescrições potencialmente inapropriadas,^{5,6} e de possível associação com o óbito principalmente no idoso com câncer.⁷

A maior taxa de prevalência de polifarmácia está presente no grupo de pessoas acima de 60 anos,⁸ que representa a idade estabelecida pela Organização das Nações Unidas para caracterizar os idosos nos países em desenvolvimento, como ocorre no Brasil.⁹ Nos países desenvolvidos, adota-se o ponto de corte de 65 anos para a população idosa.¹⁰

Proporcionalmente, o contingente de idosos no mundo será duplicado, entre os anos 2015 e 2050, com a projeção de alcançar a marca de 2,1 bilhões de pessoas nessa faixa etária.¹¹ As estimativas para 2025 indicam que o Brasil será o sexto país do mundo em número de idosos⁹ e, até 2050, quase 80% das pessoas com idade acima de 60 viverão nos países em desenvolvimento.^{10,11} Essa mudança demográfica é acompanhada pelo maior número de doenças crônicas diagnosticadas e a polifarmácia,¹² devido às alterações fisiológicas inerentes ao envelhecimento, marcado por declínio das habilidades cognitivas, da capacidade de depleção e da metabolização dos fármacos, assim como perda da capacidade funcional.¹³

O ritmo acelerado de envelhecimento da população está ligado ao maior risco de desenvolvimento de neoplasias, na medida em que são esperados mais de 70% de novos casos de câncer em idosos até 2030.¹⁴ Embora ainda haja uma falha de representatividade desses pacientes nos estudos,¹⁵ existem grupos de pesquisa que indicam a importância da aplicação da avaliação geriátrica ampla (AGA) como ferramenta indispensável para oferecer o melhor tratamento para o paciente em idade avançada com câncer.¹⁶

Entre as variáveis analisadas pela AGA está a polifarmácia, comum de ser encontrada nessa faixa etária¹⁷. Estudo realizado com pacientes oncológicos atendidos em 17 centros de saúde em 11 países europeus relatou que 2282 pacientes faziam uso, em média, de oito medicamentos.¹⁸ No Canadá, em 112 pacientes com diagnóstico recente de câncer atendidos em um hospital, a média de prescrições observada foi cinco drogas.¹⁹ Em uma clínica ligada a hospital universitário nos Estados Unidos, 100 pacientes em tratamento quimioterápico usavam em torno de nove medicamentos, sendo mais comum as drogas cardiovasculares e gastrointestinais.²⁰

A polifarmácia é um problema complexo que, na população em idade avançada sobretudo aquela com câncer, pode estar associada a desfechos indesejados e especificamente com o óbito^{1,7,13}. Mais estudos prospectivos são necessários para delinear as consequências da polifarmácia, em relação tanto aos seus aspectos epidemiológicos,²¹ quanto às consequências referentes à sobrevida dos pacientes,²² especialmente nos países em desenvolvimento. Este estudo tem como objetivo determinar a prevalência da polifarmácia, assim como os subgrupos terapêuticos mais utilizados e a sua associação com a ocorrência de óbito em seis e 12 meses em pacientes idosos com câncer atendidos em centro de referência no nordeste do Brasil.

II. MÉTODOS

Estudo tipo coorte prospectiva envolvendo pacientes idosos e recém diagnosticados de câncer atendidos no Serviço de Oncogeriatrics do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), situado na cidade do Recife, capital de Pernambuco, localizado na Região Nordeste do Brasil, no período de janeiro de 2015 até outubro de 2016. A realização da pesquisa tem como base o desenvolvimento de uma coorte que vem sendo acompanhada na oncogeriatrics desde 2015.²³

Os critérios de inclusão foram pacientes com idade igual ou superior a 60 anos com diagnóstico recente de neoplasia confirmada por biópsia, citologia ou imunohistoquímica que não tiveram tratamento oncológico prévio, exceto cirúrgico. Foram excluídos os pacientes com câncer de pele não melanoma não metastático, aqueles diagnosticados com cânceres secundários, com diagnóstico prévio de outro câncer, aqueles submetidos a tratamento oncológico prévio, exceto cirúrgico, e os que morreram nas primeiras 24 horas após admissão no estudo.

Os dados foram extraídos do banco de dados disponível no sistema ASPX, utilizando a versão geneXus tool X Ev2 MS SQLSERVER versão 2008 R2 (MicrosoftCorp®), que pode ser acessado através do link <http://www.cpqam.fiocruz.br/iras/>. Os dados primários clínicos e sociodemográficos foram coletados por uma equipe multidisciplinar, incluindo geriatras, que utilizaram o AGA composto por 12 instrumentos validados para a língua portuguesa. O acompanhamento dos pacientes foi realizado por meio de contatos telefônicos, reavaliações presenciais e durante as internações hospitalares.

O desfecho do estudo foi o óbito ocorrido em dois períodos após a admissão dos pacientes em seis e 12 meses. A principal variável da análise foi a polifarmácia, sendo adotada a definição do uso concomitante de cinco ou mais medicamentos na admissão. Foi utilizado o Sistema Anatômico de Classificação Química Terapêutica (ATC) para caracterizar os medicamentos utilizados pelos pacientes, de acordo com seu primeiro, segundo e quinto níveis.

O sistema de classificação ATC agrupa as substâncias em uma hierarquia com cinco níveis diferentes. O primeiro nível refere-se ao órgão ou sistema em que atuam, totalizando 14 grupos anatômicos principais. Do segundo ao quarto nível, as substâncias são classificadas de acordo com seus subgrupos terapêuticos, farmacológicos e químicos. O quinto nível refere-se à substância química. Esse sistema facilita a apresentação e comparação de estatísticas de consumo de medicamentos a nível regional, nacional e internacional, sendo uma metodologia endossada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e recomendada como padrão internacional para monitoramento e pesquisa da utilização de medicamentos.²⁴

As variáveis coletadas para caracterização da amostra foram as sociodemográficas (idade, gênero, cor da pele, escolaridade, situação conjugal, ingestão alcoólica, tabagismo, sendo atual ou pregresso); as relacionadas ao tumor (sítio primário do tumor e presença de metástase) e aquelas relacionadas à multimorbidade, a partir do Índice de Comorbidades de Charlson (ICC).

Os dados obtidos foram agrupados em planilhas no programa Excel, versão 2016 da Microsoft Office®, e as análises realizadas no Stata, versão 12.1. Para a análise descritiva da amostra do estudo, estabeleceram-se as medidas de tendência central para as variáveis contínuas, e frequência absoluta e relativa para as variáveis categóricas. Através da análise multivariada de Poisson, determinaram-se os fatores associados à polifarmácia na admissão na coorte. As variáveis com $p < 0,25$ na análise univariada

foram selecionadas para análise multivariada. Permaneceu no modelo final o conjunto de variáveis que apresentarem $p < 0,05$ e as com plausibilidade biológica.

O tempo de sobrevida foi calculado a partir do momento da admissão na coorte até o óbito ou censura (seis e 12 meses, ou seja, em 180 ou 365 dias, respectivamente). O método de Kaplan-Meier foi utilizado para determinar as curvas e analisar probabilidade de sobrevida e seu intervalo de confiança a 95%. As curvas de sobrevida foram comparadas através do teste Log-rank. O risco de óbito no tempo (HR) foi calculado tomando como base o modelo multivariado de riscos proporcionais de Cox. Para todas as análises, foi considerado estatisticamente significativo o valor de $p < 0,05$.

O projeto âncora foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP, cujo certificado de apresentação para apreciação ética (CAAE) é 14925113.9.0000.5201. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

III. RESULTADOS

A coorte foi constituída por 747 pacientes oncológicos idosos e os dados sociodemográficos e clínicos estão apresentados na tabela 1. A média de idade da amostra foi 71,3 ($\pm 7,4$) anos e a maioria do sexo masculino (51,8%). A prevalência de polifarmácia (≥ 5 medicamentos) foi 21,3%. Após seis meses do diagnóstico de câncer, 123 (16,5%) participantes foram a óbito, totalizando 187 mortes (25,0%) durante o primeiro ano de seguimento.

Em nossa amostra, os 747 pacientes relataram fazer uso de 2038 medicamentos de forma contínua, com uma média e desvio padrão de $2,7 \pm 2,2$ prescrições por paciente atingindo o máximo de 12, mediana de 2 e intervalo interquartil de 1 a 4. No que se refere às comorbidades encontradas, mais de 60% dos indivíduos deste estudo são hipertensos e quase 25% são diabéticos. Como visto na tabela 2, os medicamentos mais prescritos, de acordo com o primeiro nível do ATC, foram destinados aos sistemas cardiovascular (46,1%) e ao trato alimentar e metabolismo (22,3%). Os subgrupos terapêuticos (ATC nível 2) mais comumente encontrados foram os agentes que atuam no sistema renina-angiotensina (44%), os diuréticos (29,5%) e as drogas para controle de diabetes (25,2%). No quinto nível do ATC, as drogas mais utilizadas foram losartana (26,4%), hidroclorotiazida (23,2%), omeprazol (15,1%), metformina (13,0%) e sinvastatina (12,6%).

De acordo com a análise univariada de regressão de Cox foram selecionadas as variáveis idade, sexo, escolaridade, tabagismo, etilismo, sítio primário tumoral, doença metastática ao diagnóstico e índice de comorbidades para a primeira fase da análise multivariada pelo método *backward* (tabela 1). Permaneceram no modelo multivariado de regressão de Cox (tabela 3), controlado pela idade, como fatores associados à polifarmácia no momento do diagnóstico de câncer ser do sexo feminino, ser tabagista atual ou pregresso e ter mais de duas comorbidades (Índice de Comorbidade de Charlson).

A Polifarmácia controlada pela idade foi identificada como fator independente para o óbito em seis meses (HR=1,75; IC 95% 1,19-2,56), assim como em 12 meses (HR=1,46; IC 95% 1,05-2,02) após o diagnóstico de câncer (tabela 4). Na análise de sobrevida de Kaplan-Meier (Figura 1), pacientes identificados como não fazendo uso de polifarmácia à admissão apresentaram sobrevida global em seis meses de 85,5% (IC95% 82,4-88,1) comparados com os que fizeram uso de polifarmácia correspondendo a 76,1% (IC95% 68,7-82,0); a sobrevida global em 12 meses foi 76,2% (IC95% 72,4-79,5) para os que não fizeram uso e 68,6% (IC95% 60,7-75,2) para os que fizeram uso de polifarmácia. As diferenças entre as sobrevidas em seis e 12 meses para os grupos com e sem polifarmácia foram estatisticamente significativas (log-rank $p=0,004$ e $p=0,020$, respectivamente).

IV. DISCUSSÃO

Nesta coorte com 747 participantes, cerca de um quarto dos idosos, no momento do diagnóstico de câncer, faziam uso de polifarmácia perfazendo um total de 2038 medicamentos utilizados de forma contínua. Controlado pela idade, ser do sexo feminino, tabagista atual ou pregresso e ter mais de duas comorbidades foram os fatores associados com polifarmácia na linha de base. As drogas mais utilizadas foram relacionadas com o tratamento de doenças cardiovasculares, trato alimentar e metabolismo (losartana, hidroclorotiazida, omeprazol, metformina e sinvastatina).

Um dos desafios deste estudo foi a definição de polifarmácia e do ponto de corte do número de medicamentos utilizados por um indivíduo. Embora existam divergências, o uso regular de cinco ou mais medicamentos foi adotado como definição mais adequada,^{1,2} sobretudo porque a maioria dos estudos publicados leva em consideração a

relação desse número de medicamentos com desfechos adversos importantes na assistência geriátrica, como interações medicamentosas, medicamentos potencialmente inapropriados, menor sobrevida e óbito.^{25,26}

Observou-se em nossa coorte um uso médio de 2,7 medicamentos e máximo de 12 por paciente. Ao comparar com estudo em um centro oncológico canadense, que analisou 112 idosos também com diagnóstico recente de câncer, cinco drogas foi a média da amostra com valor máximo de nove prescrições por paciente.¹⁹ As pesquisas que estudam o uso de medicamentos por populações idosas que já se encontram em tratamento oncológico, geralmente, constata um valor superior de prescrições.²⁵ Em estudo realizado no Reino Unido, evidenciou uma média de sete medicamentos para 100 pacientes com câncer metastático.²⁷ Em hospital universitário norte-americano, nove drogas foi a média dos 100 indivíduos em tratamento quimioterápico.²⁰ No entanto, esse número elevado de prescrições não foi verificado em estudo realizado com pacientes atendidos em ambulatório de um hospital brasileiro, no qual foi encontrado uma média de quatro medicamentos por idoso com câncer em estágio avançado.²⁸

Diferente de estudos, nos quais idades mais avançadas no grupo de idosos se associaram ao uso de mais medicamentos,^{2,19} em nossa análise, a média de drogas se manteve estável com o aumento da faixa etária, provavelmente, em virtude de 75% de nossa população ter até 76 anos.

Em nossa coorte, foi verificado que o sexo feminino é um fator associado à polifarmácia, o que corrobora com o estudo prospectivo realizado com idosos, na Suécia, em que fazer parte do grupo de mulheres foi uma variável independente associada a um aumento de 28% de exposição à polifarmácia.²

Identificamos, nesse e em outros estudos, que a prevalência de polifarmácia em idosos está fortemente associada à multimorbidade desses pacientes,^{12,26} demonstrada através da relação positiva entre cinco ou mais prescrições e ter mais de duas comorbidades. Pacientes idosos com diagnóstico recente de câncer utilizam medicamentos para profilaxia e tratamento de doenças crônicas e possivelmente fazem uso de drogas autoprescritas.²⁷

Considerando que existem alguns medicamentos de uso a curto prazo, em doenças agudas, um estudo sueco realizou análises de sensibilidade antes e após a remoção de agentes anti-infecciosos do número total de prescrições para os idosos. Verificou-se que

a prevalência de polifarmácia permaneceu estável mesmo após a remoção destes agentes.² Em nossa análise, os medicamentos pertencentes ao grupo dos anti-infecciosos também não alteraram significativamente os resultados estatísticos.

Esta coorte constatou que a polifarmácia dos idosos no momento do diagnóstico de câncer era representada majoritariamente por medicamentos para o controle de doenças cardiovasculares e de diabetes. Resultado que acompanha uma tendência mundial, na qual sabe-se que com o envelhecimento populacional, doenças cardiovasculares, como hipertensão, insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana, além de doença cerebrovascular e diabetes se tornam comuns nessa população.²⁶ As drogas mais comumente prescritas para idosos oncológicos norte-americanos, por exemplo, foram também destinadas às desordens dos sistemas cardiovascular e do trato alimentar e metabolismo.²⁰

Mais de 60% dos indivíduos desta análise são hipertensos e quase 25% são diabéticos, fazendo com que grande parte das 2038 prescrições sejam destinadas aos subgrupos terapêuticos dos agentes que atuam no sistema renina-angiotensina (44%), dos diuréticos (29,5%) e daqueles de controle de diabetes (25,2%). Esses achados diferem da pesquisa conduzida no Canadá cujos pacientes recém diagnosticados com câncer faziam uso, principalmente, de drogas redutoras de colesterol, agentes plaquetários e anticoagulantes, seguidos de diuréticos.¹⁹

Estudos relacionam o uso de mais de quatro medicamentos em idosos com maior mortalidade.^{1,7} Em uma clínica oncológica australiana, idosos em cuidados paliativos tiveram um aumento do número médio de drogas em 1,5 nos últimos três meses antes do óbito.²⁹ O aumento da carga de prescrições está vinculado ao tratamento de sintomas específicos que ocorrem perto do final da vida.^{25,29} Embora sejam escassos estudos que associem mortalidade e quantidade de prescrições de pacientes com câncer, nessa coorte ocorreu redução de sobrevida global em seis e 12 meses nos idosos recém diagnosticados com câncer que faziam uso de polifarmácia.

Ainda em relação aos eventos adversos, ressaltamos que há um conjunto crescente de evidências que relacionam polifarmácia ao uso de medicamentos potencialmente inapropriados, que não apresentam comprovação de eficácia ou têm efeitos adversos que excedem os benefícios ao serem prescritos.^{18-20,28} Foi verificado que, em um centro de câncer canadense, quase metade dos pacientes estavam tomando um ou mais

medicamentos que ofereciam potenciais desfechos moderados a graves no início do tratamento quimioterápico.²⁷ Embora esses aspectos não tenham sido avaliados no nosso estudo, sugere-se a importância da aplicação dos Critérios de Beers, uma ferramenta clínica útil que lista os medicamentos potencialmente inapropriados para idosos, contribuindo para a tomada de decisão a respeito de prescrições melhor toleradas, especialmente, pelos indivíduos com muitas comorbidades.³⁰

Como limitações do estudo, não foi possível avaliar, em nível individual, a adequação de tratamento dos pacientes oncológicos bem como o risco clínico dos que faziam uso de cinco ou mais medicamentos. Destacamos que o cálculo da polifarmácia foi realizado a partir dos medicamentos relatados pelos próprios idosos, com provável omissão das automedicações. Esses dados foram obtidos apenas no momento da admissão no serviço, sem o acompanhamento de novas prescrições ou descontinuidade de outras durante o seguimento.

O estudo sobre a prevalência de polifarmácia e suas implicações clínicas deve ser ampliado, reiterando sua associação com o óbito nos primeiros seis e 12 meses após o diagnóstico de câncer em idosos. Sugere-se, em primeiro lugar, a necessidade de avaliação cuidadosa das prescrições desse grupo antes do início do tratamento oncológico suprimindo, eventualmente, aquelas desnecessárias cujo risco do uso supera os benefícios que seriam observados a longo prazo. Em segundo lugar, a vigilância de equipes interdisciplinares em relação aos eventos adversos do uso de medicamentos, utilizando ferramentas clínicas que auxiliem na escolha e interrupção de drogas para essa população. Por fim, a continuidade da atuação de clínicos e pesquisadores em desenvolver novas estratégias para superar os desafios da polifarmácia.

AGRADECIMENTOS

Esse estudo foi possível devido à colaboração do IMIP, em especial o setor de oncogeriatria. Agradecimentos também a Dra. Suely Arruda Vidal, pelo suporte intelectual na revisão do artigo; a Italo José Scalone Barbosa, pelo auxílio na construção de banco de dados; a Ticiano Gadelha, pela assistência na revisão da língua inglesa e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo apoio e fomento através do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC).

V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2012;65(9):989–95.
2. Morin L, Johnell K, Laroche M, Fastbom J, Wastesson JW. The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study. *Clin Epidemiol.* 2018;10:289–98.
3. Davies EA, Mahony MSO. Adverse drug reactions in special populations – the elderly. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80: 796–807.
4. Venturini CD, Engroff IP, Ely L, Zago L, Gomes II, Carli IGA De, et al. Gender differences, polypharmacy, and potential pharmacological interactions in the elderly. *Clin Sci.* 2011; 66 (11): 1867–72.
5. Wauters M, Elseviers M, Vaes B, Degryse J, Dalleur O, Vander Stichele R, et al. Too many, too few, or too unsafe?: impact of inappropriate prescribing on mortality, and hospitalization in a cohort of community-dwelling oldest old. *Br J Clin Pharmacol.* 2016; 82 (5): 1382–1392.
6. Alhawassi TM, Alatawi W, Alwhaibi M. Prevalence of potentially inappropriate medications use among older adults and risk factors using the 2015 American Geriatrics Society Beers criteria. *BMC Geriatrics.* 2019;19:154.
7. Turner JP, Shakib S, Singhal N, Hogan-Doran J, Prowse R, Johns S, et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy in older people with cancer. *Support Care Cancer.* 2014; 22: 1727–1734.
8. Neves S, Marques A, Leal M, Diniz A, Medeiros T, Arruda I. Epidemiologia do uso de medicamentos entre idosos em área urbana do Nordeste do Brasil. *Rev Saúde Pública.* 2013; 47 (4): 759–68.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Área Técnica Saúde do Idoso. Atenção à saúde da pessoa idosa e envelhecimento. [acesso em 15 jul 2009]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_saude_pessoa_idosa_envelhecimento_v12.pdf
10. United Nations. World Economic and Social Survey 2007: development in an Ageing World. [online]. Nova York, Estados Unidos; 2007. [acesso 18 jul 2019].

Disponível em:
https://www.un.org/en/development/desa/policy/wess/wess_archive/2007wess.pdf

11. United Nations. World Population Ageing 2017: highlights. [online]. Nova York, Estados Unidos; 2017. [acesso 21 jul 2019]. Disponível em: https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017_Highlights.pdf
12. Moore KL, Patel K, Boscardin WJ, Steinman MA, Ritchie C, Schwartz JB. Medication burden attributable to chronic comorbid conditions in the very old and vulnerable. *PLoS One*. 2018; 13(4): e0196109.
13. Fried T, O'leary J, Towle V, Goldstein M, Trentanlange M, Martin D. Health outcomes associated with polypharmacy in community- dwelling older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2014; 62 (12): 2261–72.
14. Wildiers H, Mauer M, Pallis A, Hurria A, Mohile S, Luciani A, et al. End points and trial design in geriatric oncology research: a joint european organisation for research and treatment of cancer – alliance for clinical trials in oncology – International Society of Geriatric Oncology Position Article. *J Clin Oncol*. 2013; 31(29): 3711–8.
15. Hurria A, Levit LA, Dale W, Mohile SG, Muss HB, Fehrenbacher L, et al. Improving the evidence base for treating older adults with cancer: American Society of Clinical Oncology Statement. *J Clin Oncol*. 2015; 33 (32): 3826–33.
16. Hamaker ME, Wildes TM, Rostoft S. Time to stop saying Geriatric Assessment is too time consuming. *J Clin Oncol*. 2017; 35 (25): 2871– 74.
17. Mariano C, Williams G, Deal A, Alston S, Bryant A, Jolly T, et al. Geriatric assessment of older adults with cancer during unplanned hospitalizations: an opportunity in disguise. *The oncologist*. 2015; 20: 767– 72.
18. Kotlinska-Lemieszek A, Paulsen O, Kaasa S, Klepstad P. Polypharmacy in patients with advanced cancer and pain: a European cross-sectional study of 2282 patients. *J Pain Symptom Manage*. 2014; 48 (6): 1145–59.
19. Puts MT, Costa-Lima B, Monette J, Girre V, Wolfson C, Batist G, et al. Medication problems in older, newly diagnosed cancer patients in Canada: how common are they? A prospective pilot study. *Drugs Aging*. 2009; 26 (6): 519–36.
20. Sokol KC, Knudsen JF, Li MM. Polypharmacy in older oncology patients and the need for an interdisciplinary approach to side-effect management. *J Clin*

- Pharm Ther. 2007; 32: 169– 75.
21. Wastesson JW, Minguez AC, Fastbom J, Maioli S, Johnell K. The composition of polypharmacy: a register based study of Swedes aged 75 years and older. *PLoS One*. 2018; 13(3): e0194892.
 22. Wauters M, Elseviers M, Vaes B, Degryse J, Dalleur O, Stichele RV, et al. Polypharmacy in a Belgian cohort of community-dwelling oldest old (80+). *Acta Clinica Belgica*. 2016; 71(3): 158– 66.
 23. Lima JTO. Sobrevida e fatores de risco para o desenvolvimento de eventos adversos precoces em pacientes oncológicos idosos [tese]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2017.
 24. WHO (World Health Organization). Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Purpose of the ATC/DDD system. [online]. Oslo, Noruega; 2018. [acesso 23 jul 2019]. Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/
 25. Leblanc TW, Mcneil MJ, Kamal AH, Currow DC, Abernethy AP. Polypharmacy in patients with advanced cancer and the role of medication discontinuation. *Lancet Oncol*. 2015;16 (7): 333–41.
 26. Lees J, Chan A. Polypharmacy in elderly patients with cancer: clinical implications and management. *Lancet Oncol*. 2011; 12: 1249 – 57.
 27. Cashman J, Wright J, Ring A. The treatment of comorbidities in older patients with metastatic cancer. *Support Care Cancer*. 2010; 18: 651– 55.
 28. Fede A, Miranda M, Antonangelo D, Trevizan L, Schaffhausser H, Hamermesz B, et al. Use of unnecessary medications by patients with advanced cancer: cross-sectional survey. *Support Care Cancer*. 2011; 19: 1313–18.
 29. Currow DC, Stevenson JP, Abernethy AP, Plummer J, Shelby-James TM. Prescribing in palliative care as death approaches. *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55: 590–95.
 30. American Geriatrics Society Beers Criteria. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *JAGS*. 2019; 00:1-21.

Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas da coorte de pacientes idosos com diagnóstico recente de câncer de acordo com a presença de polifarmácia. IMIP, 2015–2016.

	Todos os pacientes N (%)	Polifarmácia (≥ 5 medicamentos)		RP	IC95	p valor*
		Sim N (%)	Não N (%)			
Número de pacientes	747	159 (21,3)	588 (78,7)			
Idade em anos (média ± DP; extremos)	71,27 ±7,39 60-95	71,24±7,28	71,28±7,43			0,964
Gênero						
Masculino 2	387 (51,8)	69 (17,8)	318 (82,2)	1,00		
Feminino -1*	360 (48,2)	90 (25,0)	270 (75,0)	1,40	1,06-1,85	0,018
Cor da pele						
Branca	214 (28,7)	50 (23,4)	164 (76,6)	1,14	0,85-1,53	0,376
Não Branca	533 (71,3)	109 (20,5)	424 (79,5)	1,00		
Nível de escolaridade						
≤ 8 anos	557 (74,6)	109 (19,6)	448 (80,4)	1,00		
> 8 anos	190 (25,4)	50 (26,3)	140 (73,7)	1,34	1,00-1,80	0,047
Situação conjugal						
Sem companheiro (a)	328 (43,9)	73 (22,3)	255 (77,7)	1,08	0,82-1,42	0,566
Com companheiro(a)	419 (56,1)	86 (20,5)	333 (79,5)	1,00		
Tabagismo						
Nunca fumou	324 (43,6)	55 (17,0)	269 (83,0)	1,00		
Atual ou ex-tabagista	420 (56,4)	103 (24,5)	317 (75,5)	1,44	1,08-1,94	0,014
Ingesta alcoólica						
Nunca	337 (45,3)	65 (19,3)	272 (80,7)	1,00		
Atual ou ex-etilista	407 (54,7)	93 (22,9)	314 (77,1)	1,18	0,89- 1,57	0,239
Sítio primário do câncer						
Mama	126 (16,9)	30 (23,8)	96 (76,2)	1,53	1,00-2,35	0,055
Próstata	231 (30,9)	36 (15,6)	195 (84,4)	1,00		
Pulmão	40 (5,4)	13 (32,5)	27 (67,5)	2,08	1,22- 3,57	0,007
Sistema Digestivo	187 (25,0)	42 (22,5)	145 (77,5)	1,44	0,96- 2,15	0,074
Sistema Urinário	41 (5,5)	9 (22,0)	32 (78,0)	1,41	0,73-2,70	0,302
Sistema Genital	84 (11,2)	20 (23,8)	64 (76,2)	1,53	0,94-2,48	0,088
Outros	38 (5,1)	9 (23,7)	29 (76,3)	1,52	0,80-2,90	0,204
Doença metastática ao diagnóstico						
Não	528 (70,7)	102 (19,3)	426 (80,7)	1,00		
Sim	219 (29,3)	57(26,0)	162(74,0)	1,35	1,01-1,79	0,039
Índice de Comorbidade de Charlson						
≤ 2 comorbidades	555 (74,3)	87 (15,7)	468 (84,3)	1,00		
> 2 comorbidades	192 (25,7)	72 (37,5)	120 (62,5)	2,39	1,83-3,12	<0,001

* Análise univariada de Poisson

Tabela 2 – Medicamentos utilizados pelos 747 pacientes idosos recém diagnosticados com câncer segundo o Sistema Anatômico de Classificação Química Terapêutica (ATC). Coorte da oncogeriatría. IMIP, 2015–2016.

	Medicamentos		
	ATC (Código)	N	(%)
Número total de medicamentos		2038	
Média de medicamentos (média ±DP; extremos)		2.7 ± 2,2; (0-12)	
Grupos anatômicos principais (Nível 1)			Prescrições
• Trato alimentar e metabolismo	A	455	22,3
• Sangue e formadores de sangue	B	120	5,9
• Cardiovascular	C	939	46,1
• Dermatológicos	D	2	0,1
• Sistema Geniturinário e hormônios sexuais	G	31	1,5
• Preparações sistêmicas hormonais	H	34	1,7
• Anti-infecciosos	J	19	0,9
• Antineoplásicos e agentes imunomoduladores	L	22	1,1
• Sistema músculo-esquelético	M	26	1,3
• Sistema nervoso	N	298	14,6
• Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes	P	1	0,05
• Sistema respiratório	R	58	2,8
• Órgãos sensoriais	S	13	0,6
• Variados	V	2	0,1
• Desconhecido*		18	0,9
Subgrupos terapêuticos mais frequentes (Nível 2)			
• Agentes que atuam no sistema renina-angiotensina	C09	329	44,0
• Diuréticos	C03	220	29,5
• Drogas usadas para Diabetes	A10	188	25,2
• Drogas para desordens relacionadas à acidez	A02	135	18,1
• Analgésicos	N02	126	16,9
Drogas mais frequentes (Nível 5)			
• Losartana	C09CA01	197	26,4
• Hidroclorotiazida	C03AA03	173	23,2
• Omeprazol	A02BC01	113	15,1
• Metformina	A10BA02	97	13,0
• Sinvastatina	C10AA01	94	12,6

*Medicamentos presentes no relato dos pacientes, mas que não foram identificados

Tabela 3 – Fatores associados à polifarmácia no momento do diagnóstico (linha de base) na coorte de pacientes idosos com câncer. IMIP, 2015–2016.

Variáveis	RP*	IC 95%		p valor
		Inferior	Superior	
• Sexo feminino	1,53	1,16	2,02	0,003
• Tabagista atual ou pregresso	1,54	1,15	2,07	0,004
• > 2 comorbidades (Charlson)	2,30	1,76	3,00	<0,001

*Regressão múltipla de Poisson controlado pela idade

Tabela 4– Risco de óbito (Hazard Risk – HR) em seis e 12 meses na coorte de 747 pacientes idosos com câncer de acordo com a presença de polifarmácia. IMIP, 2015–2016.

		Óbito em 6 meses		HR*	IC95%	p valor	HRa^{&}	IC95%	p valor
		Sim N (%)	Não N (%)						
Polifarmácia									
•	Sim	38 (23,9)	121 (76,1)	1,75	1,19-2,56	0,004	1,74	1,19-2,55	0,004
•	Não	85 (14,5)	503 (85,5)	1			1		
		Óbito em 12 meses		HR	IC95%	p valor	HRa	IC95%	p valor
		Sim N (%)	Não N (%)						
Polifarmácia									
•	Sim	50 (31,4)	109 (68,6)	1,46	1,05-2,02	0,021	1,46	1,05-2,02	0,020
•	Não	137 (23,3)	451 (76,7)	1			1		

* HR = Hazard Risk; [&]HRa = Hazard Risk ajustado pela idade no diagnóstico

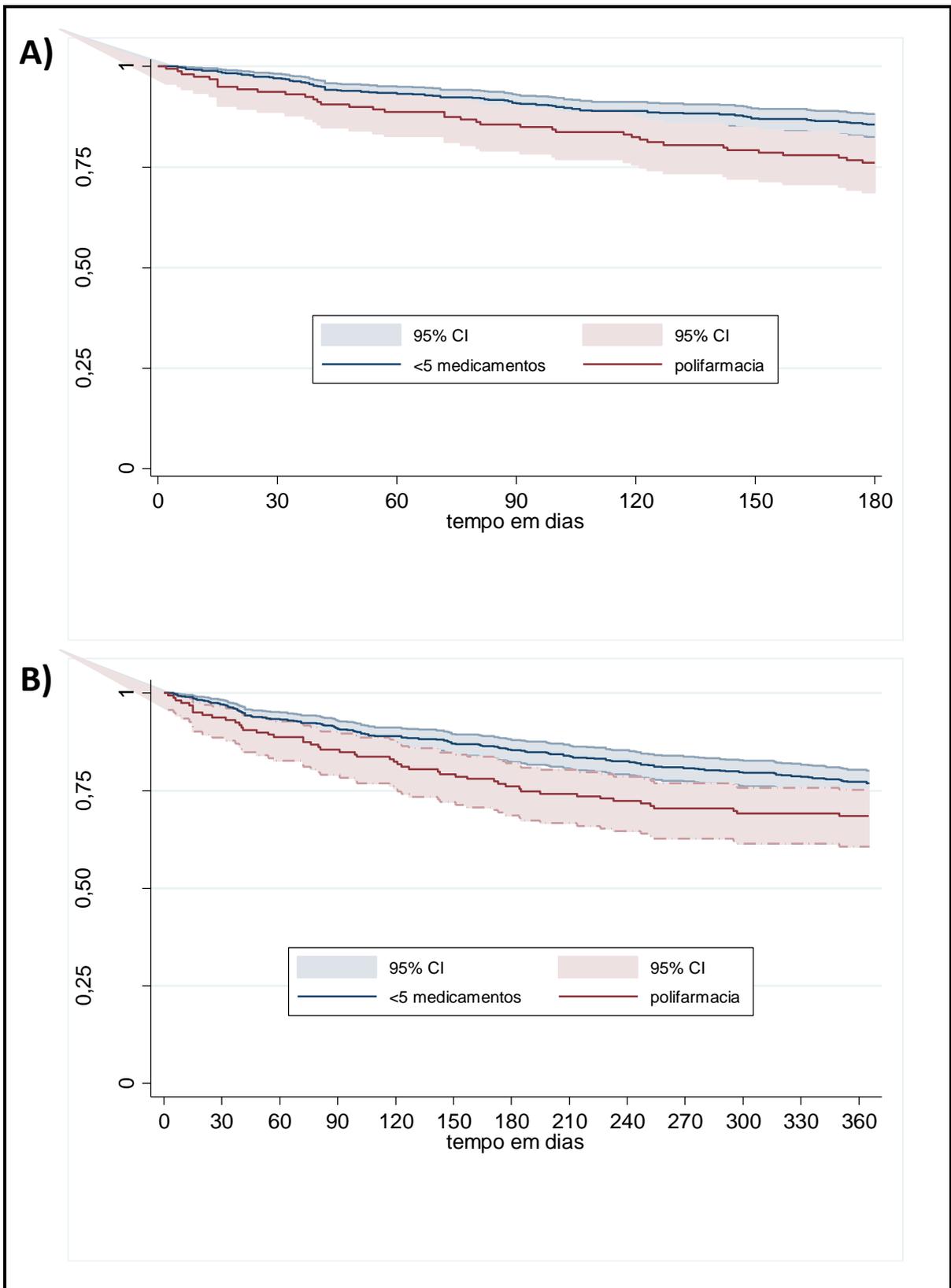


Figura 1 — Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier dos pacientes idosos com câncer: (A) em 6 meses e (B) em 12 meses de acordo com a presença ou não de polifarmácia (≥ 5 medicamentos) na admissão. IMIP, 2015-2016.