



e-ISSN: 2594-679X

DESPRESCRIÇÃO NO IDOSO COM ÊNFASE NOS BENZODIAZEPÍNICOS E OPIÓIDES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Isabella Trevisan Silva¹
Joanna Imbriani Samaniego¹
Júlia Franco Araújo¹
Raíssa Varanda Dantas Matos¹
Alexsander Pippus Ferreira²

RESUMO: O objetivo do estudo foi analisar a indicação de desprescrição na população idosa e a problemática dos benzodiazepínicos e opióides nesses casos. Foi feita revisão integrativa da literatura, considerando publicações nos idiomas inglês, português e espanhol, no período de 2017 a 2020. As bases de dados utilizadas foram LILACS, IBECs, MEDLINE e Microsoft Academic. Para a busca, utilizaram-se os descritores: “idoso” e “desprescrição”. Seguindo as estratégias definidas para o estudo, a busca resultou em seis artigos na íntegra. Foram incluídos sete artigos das bases de dados LILACS e IBECs, dez da MEDLINE e cinco do Microsoft Academic. Os artigos foram categorizados quanto ao tema. O visão geral resultou em diferentes guias de desprescrição e classes de medicamentos descontinuados, incluindo benzodiazepínicos e opióides. Concluiu-se que o processo de desprescrição é muito eficaz quando realizado considerando as particularidades de cada indivíduo e, também, de cada medicação. O uso racional de agentes farmacológicos deve ser estimulado e pesquisas futuras que estudem esse tema são importantes para contribuir com um melhor entendimento da relação entre desprescrição e idosos.

PALAVRAS-CHAVE: Desprescrição. Descontinuação. Idoso. Polifarmácia.

ABSTRACT: The aim of the study was to analyze the indications of deprescription in the elderly population and problematic of benzodiazepines and opioids in these cases. An integrative literature review was carried out, considering publications in English, Portuguese and Spanish, in the period from 2017 to 2020. As the database, used were LILACS, IBECs, MEDLINE and Microsoft Academic. For a search, were used the descriptors: "elderly" and "deprescription". Following the strategies for study, the search results in six articles in full. Seven articles from the LILACS and IBECs databases were included, ten from MEDLINE and five from Microsoft Academic. The articles were categorized according to the theme. The overview results in different deprescription guides and classes of discontinued drugs, including benzodiazepines and opioids. It was concluded that the deprescription process is very effective when performed, considering the peculiarities of each individual and also of each medication. The rational use of pharmaceutical agents should be encouraged and future research that studies this theme is important to contribute to a better understanding of the relationship between descriptions and the elderly.

KEYWORDS: Deprescription. Discontinuation. Elderly. Polypharmacy.

¹ Discentes do curso de Medicina do Centro Universitário de Várzea Grande/ UNIVAG

² Graduado em Medicina pela Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal/FACIMED



e-ISSN: 2594-679X

INTRODUÇÃO

A população brasileira com 65 anos de idade ou mais cresceu 26% entre 2012 e 2018, totalizando 28 milhões de idosos em 2017, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)¹. O processo de envelhecimento tem uma série de alterações fisiológicas implicadas. O declínio na função renal e hepática e o aumento da proporção de gordura corporal são as que mais possuem relação com a farmacologia clínica e com as alterações farmacocinéticas, sobretudo dos benzodiazepínicos². Destaca-se, ainda, a diminuição da força muscular, estando na oitava década de vida 40% menor quando comparada à segunda década³. Essas alterações favorecem o acúmulo e a intoxicação por medicamentos^{2, 3}.

Em tentativa de controlar os sinais e sintomas de agravos que afetam esse grupo etário, médicos prescrevem diversos medicamentos e tende-se à polifarmácia. Para Talebreza⁴, polifarmácia consiste no uso regular de 5 ou mais medicamentos por um indivíduo. Em países em desenvolvimento, a proporção de idosos que utiliza no mínimo 1 medicamento por dia varia de 85 a 90% e 1/3 dessa população emprega 5 ou mais⁵. A tomada de medicamentos envolve sequência de etapas – prescrição, comunicação, dispensação, administração e acompanhamento clínico – o que a torna um ato complexo e vulnerável às iatrogenias³ (situação em que o efeito adverso de um fármaco é interpretado incorretamente como nova condição médica que exige nova prescrição, sendo o paciente exposto ao risco de desenvolver efeitos prejudiciais adicionais relacionados ao tratamento potencialmente desnecessário)⁵.

A desprescrição é uma das estratégias que tem sido muito empregada para reduzir a polifarmácia e, consequentemente, seus riscos associados, como intoxicação e reação adversa a medicamento (RAM) - a Organização Mundial da Saúde⁶ define RAM como qualquer efeito prejudicial ou indesejado que se manifeste após a administração do medicamento, em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma enfermidade-. A prática de desprescrever consiste no processo de identificação e descontinuação de medicamentos desnecessários, inefetivos, inseguros ou potencialmente inadequados e envolve a colaboração entre profissionais e pacientes⁷. Diversos pesquisadores têm se preocupado em compreender o processo de desprescrição de



e-ISSN: 2594-679X

fármacos para muitos longevos, no eloquente exemplo dos benzodiazepínicos e opióides. O presente estudo propôs-se a realizar uma revisão integrativa. O objetivo da pesquisa foi realizar uma revisão do material já existente sobre o tema de desprescrição no idoso, e as questões norteadoras foram: Por que se faz a desprescrição? Quando e como desprescrever um medicamento para idoso? Qual a relevância dos benzodiazepínicos e opióides no processo de desprescrever?

MATERIAIS E MÉTODOS

Estratégia de busca

Estudo realizado por meio de levantamento bibliográfico nas bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Microsoft Academic. Foram utilizados, como critérios de busca das publicações, os seguintes descritores e suas combinações nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola: “idoso” e “desprescrição”; “elderly” e “**deprescription**”; “anciano” e “desprescripción”. Foram identificados sete artigos das bases de dados LILACS e IBECS, dez da MEDLINE e cinco do Microsoft Academic, totalizando 22. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados em português, inglês e espanhol; artigos na íntegra que retratassem a temática das desprescrições em pessoas acima de 60 anos, publicados no período de 2017 a 2020. As buscas foram realizadas em junho de 2020.

Análise e descrição dos artigos

Foram avaliados títulos e resumos dos 22 artigos identificados, com vistas à inclusão entre os que seriam lidos na íntegra. O critério de inclusão para leitura na íntegra foi a existência de qualquer referência às medicações desprescritas para idosos. Foram selecionados 20 artigos para serem lidos integralmente, mas onze foram excluídos por não ter sido possível o acesso ao texto completo. O estudo foi então realizado com nove artigos. A análise e síntese dos dados obtidos foram realizadas de forma descritiva, possibilitando observar, descrever e classificar os dados, com o intuito de reunir o conhecimento produzido sobre o tema desprescrição nos idosos e também a relevância dos benzodiazepínicos e



e-ISSN: 2594-679X

opióides nesses casos. Nessa análise foi realizada leitura flutuante do material para a familiarização com os conteúdos e posterior organização de uma tabela contendo os tópicos: título do artigo, ano da publicação, região do estudo e autores. (Quadro 1).

Quadro 1. Caracterização dos artigos em relação ao título, ano da publicação, região do estudo e autores. Várzea Grande, MT, 2020.

Título	Ano da publicação	Região do estudo	Autores
Fármacos Potencialmente Inadequados no Fim de Vida e sua Desprescrição por uma Equipe de Cuidados Paliativos	2019	Portugal	MAIA, Carla A; TAVARES, Teresa; e ROCHA, Céu ⁸ .
Uso abusivo de benzodiazepínicos: o processo de desprescrição	2019	Brasil	MANTOVANI, Charles M.L. & QUAGLIATO, Fábio F ⁹ .
Elaboração e validação do protocolo de desprescrição do clonazepam em idosos	2020	Brasil	BALDONI, André O. et al ² .
Efectividad y farmacogenética en un protocolo de desprescripción en pacientes con dolor crónico	2018	Espanha	JAVIER, Muriel S. et al ¹⁰ .

y dependencia iatrogénica a opioides			
Sobretratamiento antihipertensivo en mayores de 80 años	2018	Espanha	BAENA DIÉZ, José M. et al ¹¹ .
Ancianos con prescripción inapropiada; ¿deprescribimos?	2017	Espanha	ALDALUR, Idoia A. et al ¹² .
Recognizing and Managing Polypharmacy in Advanced Illness	2020	Estados Unidos	TALEBREZA, Shaida & MCPHERSON, Mary Lynn ⁴ .
Nursing Home Residents' Thoughts on Discussing Deprescribing of Preventive Medications.	2020	Dinamarca	THOMPSON, Wade. Et al ¹³ .
Mitigating the Dangers of Polypharmacy in Community-Dwelling Older Adults	2020	Estado Unidos	GABAUER, Jaclyn M.S.N. et al ¹⁴ .

Fonte: elaboração própria com os dados obtidos nas pesquisas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para caracterizar o corpus da pesquisa, verificaram-se estudos referentes à população brasileira (n=2), bem como espanhola (n=3), estadunidense (n=2), portuguesa (n=1) e dinamarquesa (n=1). A moda de ano de publicação foi 2020 (n=4). Na análise dos



e-ISSN: 2594-679X

desenhos metodológicos, verificou-se que as publicações eram conduzidas exclusivamente com a população idosa (n=6) ou grupos de adultos e idosos (n=3). Nos artigos com participantes adultos e idosos, a idade não interferiu na relevância e resultados do conteúdo para essa pesquisa.

Esta revisão integrativa da literatura desvela, pelo número reduzido de produções científicas encontradas, um tema ainda pouco explorado. A maioria dos estudos advém das mesmas regiões (Brasil e Espanha). Restringir as pesquisas a poucos territórios pode não refletir o processo de desprescrição em sua totalidade, pois não são consideradas as diferentes populações, as variações étnicas e genéticas, e a disponibilidade de recursos médicos de cada local.

Para Talebreza & McPherson⁴ e Gabauer¹⁴, a interação medicamentosa (capacidade de um medicamento modificar a ação de outro administrado sucessivamente ou simultaneamente²) é uma frequente causa de reação adversa a medicamento (RAM), e o principal fator de risco para RAM é o número de medicações que um paciente utiliza. Todavia, de acordo com Aldalur¹², as principais causas de RAM nas pessoas idosas são prescrição inapropriada (PI) e monitoramento inadequado de medicamentos. O risco da ocorrência de eventos adversos é de 13% com o uso de dois medicamentos, aumentando para 58% com o uso de cinco medicamentos, e 82% quando são prescritos 7 ou mais medicamentos².

Nos estudos de Baldoni², os efeitos adversos dos medicamentos tendem a ser mais pronunciados no idoso; dentre eles, destacam-se a sonolência, a diminuição da atenção, da coordenação motora, a amnésia anterógrada e a confusão mental. Estes efeitos podem aumentar o risco de queda e fratura óssea, e, assim, comprometer a segurança e qualidade de vida dos idosos. Ainda, segundo Talebreza & McPherson⁴, pacientes com doenças avançadas têm maior risco de manifestar efeitos adversos da polifarmácia e as medicações devem ser as mais essenciais e necessárias possíveis. O profissional de saúde deve estar consciente das alterações que podem ocorrer nas respostas farmacológicas de indivíduos mais idosos e saber lidar com essas mudanças².

A idade cronológica constitui um dos determinantes das alterações relacionadas com a terapia farmacológica. Nota-se que existe uma grande necessidade de tratamento farmacológico na faixa etária dos idosos, principalmente, devido à incidência aumentada de



e-ISSN: 2594-679X

agravos na saúde, como: doença de Alzheimer, doença de Parkinson, demência vascular, acidente vascular encefálico, comprometimento visual, aterosclerose, doença coronariana, insuficiência cardíaca, diabetes, artrite, osteoporose, fraturas, câncer e incontinência⁵.

Um estudo⁸ referiu que as pessoas portadoras de doença avançada com expectativa de vida inferior a 6 meses têm frequentemente outras morbidades. É comum a utilização inapropriada de fármacos em contexto de doença terminal, que se refere aos últimos 3 a 6 meses de vida. Para essa literatura, deverão ser descontinuados os fármacos cujo tempo necessário para obter os benefícios esperados seja superior à expectativa de vida de um determinado doente. A continuidade de fármacos sem benefício comprovado constitui também desperdício de recursos.

Alterações fisiológicas

Segundo Gabauer¹⁴, as alterações do envelhecimento mudam significativamente a farmacocinética (efeitos do corpo na absorção, biodisponibilidade, distribuição, metabolismo e excreção) e farmacodinâmica (efeitos bioquímicos, fisiológicos e moleculares da droga no corpo) de um medicamento. Além disso, as alterações da própria senescência prejudicam o organismo de modo geral.

A capacidade do fígado de metabolizar fármacos não parece declinar com a idade de modo consistente para todos os fármacos. As maiores alterações são observadas nas reações de fase I, isto é, naquelas efetuadas pelos sistemas P450 microsossomais. São observadas alterações muito menores na capacidade do fígado de efetuar reações de conjugação (fase II)⁵.

Entre os 24 e 90 anos o fígado diminui de volume em aproximadamente 37% e também diminui seu fluxo sanguíneo em 35%³. Estudos⁵ sugerem que certos fármacos são metabolizados mais lentamente no idoso, como: alprazolam, barbitúricos, carbenoxolona, clordiazepóxido, clormetiazol, clobazam, desmetildiazepam, diazepam, flurazepam, imipramina, petidina, nortriptilina, fenilbutazona, propranol, quinidina, teofilina e tolbutamida.

A função renal começa a diminuir de maneira progressiva^{3,5}. Aos 60 anos, o rim pesa em média 250 g; aos 70 anos, 230 g; e aos 80 anos, 190 g. Paralelamente, ocorre diminuição do fluxo plasmático de 600 ml/min para 300 ml/min. Para compensar, os rins mantêm uma vasodilatação com o aumento das prostaglandinas contribuindo para o aumento



e-ISSN: 2594-679X

da lesão renal com o uso de anti-inflamatórios não esteroides³. Ademais, segundo Katzung⁵, ocorre redução da depuração da creatinina em cerca de dois terços da população. O resultado prático dessas alterações consiste em um prolongamento acentuado da meia-vida de muitos fármacos e na possibilidade de acúmulo em níveis tóxicos, se não for feita uma redução no tamanho ou na frequência das doses.

Na literatura⁵, idosos, quando comparados a adultos jovens, apresentam redução da massa corporal magra, diminuição da água corporal e aumento da gordura (substâncias lipossolúveis, como as de ação central, terão seu tempo de ação aumentado) como porcentagem da massa corporal. Nesse contexto, a sarcopenia é um termo muito utilizado e conceitua-se como o processo de perda da massa muscular, da força e da função muscular relacionada diretamente com o envelhecimento³. Ademais, observa-se uma diminuição da albumina sérica, que se liga a muitos fármacos, em especial a ácidos fracos. Pode ocorrer um aumento concomitante do orosomucoide (α -glicoproteína ácida) sérico, uma proteína que se liga a muitos fármacos básicos. Por conseguinte, a razão entre fármaco ligado e fármaco livre pode estar significativamente alterada⁵.

O envelhecimento compromete severamente algumas partes do sistema cardiovascular. Há redução progressiva do número de células do nódulo sinusal. Comparada com uma pessoa de 20 anos, aos 75 anos permanecem somente 10% delas. Observa-se também perda de fibras na bifurcação do feixe de His³. A insuficiência cardíaca pode alterar radicalmente a capacidade do fígado de metabolizar os fármacos ao reduzir o fluxo sanguíneo hepático⁵. A pressão arterial média aumenta com a idade (na maioria dos países ocidentais), porém a incidência de hipotensão ortostática sintomática também aumenta acentuadamente³.

A absorção oral de medicamentos sofre interferências quando ocorre aumento do pH gástrico, retardo no esvaziamento do estômago, redução na mobilidade e no fluxo sanguíneo do sistema digestório; alterações observadas em percentuais significativos de idosos. Essas alterações interferem mais em substâncias e fármacos que dependem de transporte ativo para absorção intestinal como glicose e vitamina B12⁵. Além disso, existem alguns dados que sugerem uma redução da responsividade a agonistas dos receptores β -adrenérgicos^{3,5}.

Alguns erros na administração de fármacos são causados por incapacidades físicas. A artrite, o tremor e os problemas visuais podem contribuir para esses erros⁵. O



e-ISSN: 2594-679X

número dos corpúsculos de Pacini e Meissner, responsáveis pela sensação de pressão e tato leve, diminuem predispondo a lesões e diminuindo a destreza para certos movimentos com as mãos³. Igualmente, devido à produção diminuída de saliva, os pacientes idosos costumam ter dificuldade em deglutir comprimidos grandes. As letras dos rótulos devem ser grandes o suficiente para que o paciente com visão reduzida possa ler, ou coloridas, caso o paciente possa enxergar, mas não consiga ler. Em virtude da audição diminuída, até mesmo as instruções devem ser feitas em volume alto⁵.

Protocolos de desprescrição

Nos estudos de Gabauer¹⁴, aprecia-se o processo de deprescrição realizado com sucesso; sem efeitos colaterais significativos, reduzindo a morbimortalidade e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Baldoni² refere que as medidas de intervenção para desprescrição de medicamentos podem ser guiadas através de protocolos, que são recomendações elaboradas sistematicamente, para facilitar o manejo de um problema de saúde, dentro de um contexto clínico específico. Para este autor, "Medicamentos Potencialmente Inapropriados" (MPI) aos idosos são aqueles cujos benefícios são suprimidos pelos riscos de sua utilização e sua caracterização constitui um passo importante dos protocolos.

O critério de Beers^{3,14} foi elaborado em 1991 a fim de detectar o uso de medicamentos inapropriados em idosos residentes em uma instituição de longa permanência. Foi adotado pela Sociedade Americana de Geriatria em 2011. A versão atualizada de 2019 é dividida em cinco listas: medicações para evitar em doenças e síndromes específicas, drogas para usar com cuidado, interações comuns entre drogas, medicações que precisam de ajuste para disfunção renal e medicações potencialmente inapropriadas para idosos.

Os critérios Screening tool of older people's potentially inappropriate prescriptions (STOPP) e Screening Tool to Alert to Right Treatment (START)^{3,14} foram publicados em 2008 por Gallagher, na Irlanda. A versão 2 do STOPP/START contém um total de 114 critérios. Diversos estudos indicam que os critérios STOPP, comparativamente aos critérios de Beers de 2003, tornam o processo de identificação de MPI mais simples, mais adaptado à realidade europeia e com maior eficácia. Cada critério é acompanhado por uma concisa explicação de por que a prescrição é potencialmente inapropriada. A utilização



e-ISSN: 2594-679X

conjunta dos critérios START e STOPP permite contribuir de forma global para melhorar a qualidade da terapêutica.

O critério de McLeod³, de 1997, consistiu em um consenso de MPI por conta de uma não concordância com certos medicamentos identificados por Beers. Inicialmente foram categorizadas práticas inadequadas em prescrição de medicamentos para idosos em 3 tipos: prescrição de medicamentos em geral contraindicados para idosos por causa de uma inaceitável relação risco-benefício; a prescrição de fármacos que podem causar interações fármaco-fármaco-; e a prescrição de fármacos que podem causar interações de fármaco-doença.

Os critérios WinitWatjana³, publicados em 2008, compuseram a primeira lista asiática de medicamentos potencialmente inapropriados e foram aplicados a idosos. Três categorias foram estabelecidas englobando as 77 declarações: (a) medicamentos de alto risco com potenciais reações adversas; (b) medicamentos de alto risco com interações de substância e doença; e (c) medicamentos de alto risco com interações substância-substância.

O Critério de Identificação e Descontinuidade de MPI¹⁴ consiste em um guia de descontinuação de medicamentos, baseado em evidências e desenvolvido por Scott. De modo simplificado, segue os 10 passos seguintes: determinar as drogas que o paciente faz uso, identificar os pacientes que têm risco de RAM, estimar a expectativa de vida, definir objetivos para tratamento, combinar cada medicação com sua indicação, determinar a necessidade de uso preventivo de medicamentos, definir riscos e benefícios de cada droga, ranquear drogas da mais útil para a menos útil, identificar as drogas a serem desprescritas e programar um plano seguro de desprescrição.

Polifarmácia

Estudos² mostram que os medicamentos inapropriados mais prescritos são os benzodiazepínicos de meia vida longa e os anti-histamínicos que, por provocarem sedação prolongada, aumentam o risco de quedas, e os antidepressivos tricíclicos que, por terem propriedades anticolinérgicas, podem agravar quadros de constipação intestinal e retenção urinária em idosos. De acordo com Aldalur¹², os idosos têm múltiplas patologias que frequentemente requerem polifarmácia e ela está diretamente relacionada às reações adversas a medicamentos e a uma alta porcentagem de internações hospitalares (4,7%). Nesse ínterim,



e-ISSN: 2594-679X

Maia⁸ mostrou que, em média, os doentes identificados tomavam um total de sete fármacos por dia, mas sete estavam medicados com mais de 10 fármacos. No que diz respeito aos MPI avaliados, 84% dos doentes estava medicado com pelo menos um destes fármacos.

Benzodiazepínicos

Os agonistas dos receptores benzodiazepínicos é a classe de psicotrópicos mais utilizada na prática clínica, com uma gama extensa de aplicabilidade, tem tido um papel muito importante na medicina, com efeitos ansiolítico, hipnótico, anticonvulsivante e relaxante muscular. Quando se fala sobre desprescrição em idosos, os benzodiazepínicos (BDZ) são considerados drogas-chave, apesar de possuírem uma gama considerável de efeitos colaterais em todas as faixas etárias, principalmente na população idosa¹⁵.

Atualmente, os BDZ têm sido vistos como grandes vilões, uma vez que essa classe ainda está entre as drogas mais prescritas do Brasil, tendo um papel revolucionário na sedação assim que descoberta e até hoje sendo difícil de substituir. Após meio século de descoberta, os BDZ ainda trazem bastante controvérsias, devido ao seu conhecido potencial de abuso e dependência, apesar de ser altamente eficaz na terapia ansiolítica¹⁶.

A droga liga-se às proteínas plasmáticas, principalmente a albumina, e, por ser fortemente lipossolúvel, faz amplo depósito no tecido adiposo e penetra facilmente no sistema nervoso central (SNC). Ela age através do aumento da transmissão do GABA, o principal neurotransmissor inibitório do SNC. Eles são classificados de acordo com o tempo de ação, as drogas de ação curta, são mais bem indicadas para o tratamento de insônia, enquanto as de ação longa são indicadas para o tratamento de ansiedade¹⁶.

Ainda na população idosa, essas drogas trazem um risco ainda maior, uma vez que com o processo de senescência, existe a mudança da conformação corporal, com o aumento do tecido adiposo em detrimento do muscular, fator que intensifica o risco de deposição excessiva da droga, aumentando o tempo de ação no SNC. Somado a isso, essa população está propensa a maior comorbidade quando exposta aos efeitos adversos dos BDZ, podendo ser citado o risco aumentado de queda devido a sedação excessiva e prolongada¹⁵.

Ainda que possuam um uso clínico bem descrito na literatura, não é recomendado o uso crônico, especialmente em idosos, devido ao risco de dependência e efeitos adversos. Com o uso prolongado, geralmente após 4 semanas, mesmo em doses baixas, já existe o risco



e-ISSN: 2594-679X

do desenvolvimento desses, principalmente quando se trata dos BDZ de longa ação, que possuem efeitos altamente deletérios em idosos. Dentre os quais, pode ser citado: sonolência excessiva, vertigem, cansaço, confusão mental, cefaleia, ansiedade, letargia, ataxia, hipotensão postural, amnesia retrógrada, acidentes, tolerância e dependência^{15,16}.

Dos membros dessa classe, o mais utilizado e seguro para uso em idosos é o clonazepam, tendo uma indicação mais precisa para o tratamento da ansiedade, uma vez que possui a meia-vida moderadamente longa. Já os demais representantes que são muito usados, como o diazepam e o alprazolam, são menos indicados e muitas vezes prescritos incorretamente, podendo apresentar o risco de ataxia e sobredose, o que faz com que seja necessário um ajuste mais cauteloso da dose. Mesmo ainda sendo o mais corretamente prescrito, o clonazepam ainda é incorretamente utilizado em muitos casos, o que aumenta o risco do desenvolvimento dos efeitos adversos além de interação medicamentosa¹⁵.

Tendo em vista o risco que essas drogas trazem tanto para a população idosa, quanto para a população em geral, é importante ser considerada a desprescrição dessas, em comum acordo com o paciente e supervisionado por um profissional de saúde habilitado, de modo a reduzir os possíveis riscos e efeitos prejudiciais da retirada do medicamento. É necessário saber o motivo inicial da prescrição, para que seja entendido de forma integral o quadro do paciente, agindo assim com maior eficiência².

Quanto ao modo que é feita a desprescrição, cada serviço e região pode adaptar um protocolo dependendo da característica da população e disponibilidade de alternativas terapêuticas. É importante que seja feita a redução gradual da dose, devido ao risco de abstinência, além da substituição previamente dita, podendo ser indicada melhor higiene do sono e drogas alternativas para tratamento de insônia, quando esta for a justificativa do uso. Já quando o uso é para o tratamento de ansiedade, pode-se lançar mão do uso de antidepressivos, em especial os inibidores da recaptação de serotonina (ISRS), além de modificação dos hábitos de vida².

Opióides

Os opioides são substâncias fabricadas em laboratório, sintéticas, obtidas pela replicação da fórmula química de um opiáceo. Esses medicamentos são comumente utilizados para o tratamento de dor de intensidade moderada a elevada, e que, apesar de ser conhecido

há mais de 5000 anos, o seu uso aumentou drasticamente nos últimos 20 anos, inclusive, tal utilização, mesmo que indevida, também se tornou mais abundante nos idosos e devido aos eventos adversos mais frequentes em idosos, analgésicos opióides devem ser prescritos com cautela e utilizados sob supervisão de um profissional da saúde¹⁷.

Os opióides atuam a nível celular ligando-se aos receptores opióides presentes em todo sistema nervoso central (SNC), especialmente no núcleo do trato solitário, área cinzenta periaquedutal, córtex cerebral, tálamo e substância gelatinosa da medula espinhal, tais receptores podem também estar presentes em terminações nervosas aferentes periféricas e em diversos outros órgãos¹⁸.

Os receptores opióides são ligados às proteínas G inibitórias, sendo as 3 principais alfa, beta e gama. A ativação dessa proteína desencadeia uma cascata de eventos: fechamento de canais de cálcio voltagem dependentes, redução na produção de monofosfato de adenosina cíclico (AMPs) e estímulo ao efluxo de potássio resultando em hiperpolarização celular¹⁹.

Dessa forma, o efeito final é a redução da excitabilidade neuronal, resultando em redução da neurotransmissão de impulsos nociceptivos. Agonistas opióides puros (morfina, diamorfina, petidina, fentanil) apresentam alta afinidade com os receptores opióides e elevada atividade intrínseca a nível celular. Agonistas parciais (buprenorfina, pentazocina) ao ligarem-se aos receptores opióides produzem efeito submáximo quando comparados aos agonistas puros. Antagonistas opióides (naloxone, naltrexone) possuem afinidade com os receptores, porém nenhuma atividade intrínseca¹⁸.

Quando se falando de medicamentos opioides existe uma grande variabilidade de resposta ao tratamento, especificamente, de 10 a 30% dos pacientes podem não responder ao tratamento, devido à perda de efeito analgésico ou devido ao aparecimento de reações adversas. Nos últimos anos, foi demonstrado que certos polimorfismos genéticos de nucleotídeo único (SNPs) em genes-chave podem desempenhar um papel na interação, distribuição e eliminação de medicamentos opióide^{18,19}. Tal descoberta é de extrema importância no quesito da desprescrição, visto que esses genes tem relação direta com a resposta a retirada dessa classe de medicamentos. Existem 5 genes relacionados com esse aspecto:



e-ISSN: 2594-679X

Gene do receptor opióide Mu (OPRM1):

O OPRM1 codifica para o receptor opióide mu, que é o principal alvo das moléculas opióides. O SNP mais estudado no campo da dor é A118G, o que leva à perda de um local de N-glicosilação em a região extracelular do receptor ^{20,21}. Alguns estudos indicam que pacientes portadores do alelo G requerem significativamente mais doses de morfina ou fentanil para obter analgesia ^{22,23}.

Gene receptor de opioides delta (OPRD1):

O gene OPRD1 codifica o receptor opioide io, que possui endorfinas como principal ligante endógeno. O polimorfismo T921C mostrou resultados díspar, de sua possível associação com a dependência de heroína em populações ocidentais ²⁴, até resultados negativos de análises realizadas em outras populações ²⁵.

Gene P-glicoproteína (ABCB1):

A glicoproteína-P (gp-P) é um membro da subfamília B pertencente à superfamília ATP-Binding cassette codificada pelo gene ABCB1²⁶. O P-gp é uma bomba de efluxo de drogas que também funciona como transportador na barreira hematoencefálica²⁷. O polimorfismo C3435T causa uma mutação silenciosa ²⁸, podendo influenciar a regulação de expressão e função de proteínas²⁹.

Gene da catecol-o-metiltransferase (COMT)

A catecol-O-metiltransferase é uma enzima codificada pelo gene COMT, responsável pela degradação das catecolaminas ³⁰. Um dos SNPs mais estudados é o G472A, cuja presença foi associada a um Redução de 3-4 vezes na atividade enzimática³¹ e com aumento da densidade do receptor um ³², necessitando de menos dose de morfina para aliviar a dor ³³.



e-ISSN: 2594-679X

Gene da arrest-arrestina 2 (ARRB2):

O gene da β -arrestina 2 (ARRB2) é expresso em múltiplos tecidos e órgãos, especialmente com alto nível de expressão no cérebro. SNP C8622T, poderia contribuir variabilidade interindividual em resposta a cessação da metadona ³⁴.

Gene do citocromo p-450 CYP2D6 (CYP2D6):

Este gene codifica a enzima CYP2D6, pertencente à citocromo P450 e que está envolvido no metabolismo de numerosos opióides ³⁵.

Existem algumas alterações em genes principais que quando apresentados por um indivíduo, poderá alterar o fenótipo metabólico de tal medicamento, eles podem ser: metabolizadores lentos, extensos ou ultrarrápidos. Nesse sentido, um metabolismo excessivamente lento ou rápido pode desencadear a falta de eficácia do medicamento ou a aparência de efeitos adversos ³⁶.

Decisão conjunta

Para Baldoni³, a desprescrição deve ser vista como o processo de retirada de um medicamento inapropriado, em comum acordo com o paciente, supervisionado por um profissional de saúde para monitoramento dos efeitos benéficos ou prejudiciais da retirada deste medicamento. A desprescrição deve considerar os benefícios e danos do medicamento ao paciente, quais são os objetivos do tratamento com o medicamento em questão, expectativa de vida do paciente, bem como comodidade e preferências do paciente que possam contribuir para a adesão ao tratamento⁵.

De acordo com Talebreza & McPherson⁴, uma comunicação efetiva entre os provedores de cuidados na saúde com seus pacientes e familiares é uma parte importante da desprescrição. Nesse contexto, a pesquisa de Thompson¹³ mostrou que os participantes colocavam muita confiança em seus médicos, delegando as decisões de tratamento para os profissionais. De maneira geral, acreditavam que a medicação era necessária se o médico prescrevesse. Alguns entrevistados disseram que estariam abertos a desprescrição se o médico sugerisse, mas não queriam se envolver nessa decisão de redução ou parada das medicações. Segundo Baldoni³, uma forma de tornar mais efetiva a participação do paciente no processo é



e-ISSN: 2594-679X

a elaboração e utilização de folhetos educativos. Seu emprego na área da saúde mostra-se como um amplificador dos objetivos e orientações a serem seguidas, levando, através de linguagem clara e objetiva, imagens e recursos didáticos, informações úteis àquela população alvo.

CONCLUSÃO

Conclui-se que, muitas vezes, o idoso é submetido ao uso de drogas que podem ser mais maléficas do que benéficas à sua saúde. O consumo de múltiplos remédios aumentou consideravelmente os riscos de RAM e toxicidade. A desprescrição mostra-se eficaz na polifarmácia e melhora os desfechos de saúde dos idosos. Durante o processo, devem-se levar em consideração cinco ações principais: listar a medicação em uso e seu motivo; considerar o risco iatrogênico; avaliar o potencial de desprescrição da droga; priorizar as drogas a serem suspensas; implementar a desprescrição e acompanhar a evolução do paciente.

O uso racional de agentes farmacológicos deve ser estimulado. Sabe-se que o consumo de remédios é essencial para uma melhor qualidade de vida nos portadores de doenças, entretanto, a vulnerabilidade de cada indivíduo deve ser considerada pelo médico, a fim de garantir o uso de medicação estritamente necessária. A participação do paciente nos processos decisivos ainda é um tabu e precisa ser incentivado pelo profissional da saúde responsável por ele.

Os riscos são ainda maiores quando se fala de drogas de abuso, onde pode existir uma resistência maior do paciente durante a desprescrição. Há uma grande prevalência do uso de opióides e benzodiazepínicos na classe geriátrica, mesmo existindo claras recomendações sobre os diversos riscos, que foram discutidos no decorrer da revisão. A responsabilidade da equipe de saúde e da família deve existir no sentido de garantir o sucesso do processo de desprescrição, mantendo em mente os riscos diretos à saúde do idoso.

REFERÊNCIAS

1. BÔAS, B. V; SARAIVA, A. População idosa no Brasil cresce 26% em seis anos. **Valor econômico**, 2019. Disponível em: <https://valor.globo.com/brasil/noticia/2019/05/22/populacao-idosa-no-brasil-cresce-26-em-seis-anos.ghtml>. Acesso em: 13 jul, 2020.



e-ISSN: 2594-679X

2. BALDONI, A. D. O.; ZADRA, P. F.; VILAR, L. G.; ANACLETO JUNIOR, M. A.; PIMENTEL, A. C. de L.; NALON, J. V. L.; BICHARA, I. M.; DOS REIS, T. M. Elaboração e validação do protocolo de desprescrição do clonazepam em idosos. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 42, p. 2105, 2020. DOI: 10.5712/rbmfc15(42)2105. Disponível em: <https://rbmfc.org.br/rbmfc/article/view/2105>. Acesso em: 14 jul. 2020.
3. FREITAS, E. V; PY, L. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
4. MD, S. T *et al.* Recognizing and Managing Polypharmacy in Advanced Illness. **The Medical clinics of North America**, Chicago, v. 104, n. 3, p. 405-413, may. 2020.
5. KATZUNG, B. G *et al.* **Farmacologia básica e clínica**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.
6. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Drug and Therapeutics Committee Training Course**. Genebra, 2012.
7. MD, K. M *et al.* Deprescribing: A simple method for reducing polypharmacy. **The Journal of Family Practice**, Oxford, v. 66, n.7, p. 436-445, 6 jul. 2017.
8. MAIA, C. A; TAVARES, T; ROCHA, C. Fármacos Potencialmente Inadequados no Fim de Vida e sua Desprescrição por uma Equipe de Cuidados Paliativos. **Revista Medicina Interna**, Lisboa, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.24950/rspmi/O/14/19/2/2019>. Acesso em: 12 jul. 2020.
9. MANTOVANI, C. M. L; QUAGLIATO, F. F. Uso abusivo de benzodiazepínicos: o processo de desprescrição. **Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba**, Ribeirão Preto, v. 21, n. 3, p.147-148, 2019.
10. MURIEL, JS *et al.* Efectividad y farmacogenética en un protocolo de desprescripción en pacientes con dolor crónico y dependencia iatrogénica a opioides. **Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia**, Madrid, v.84, n.2, p. 204-213, 19 mar. 2018.
11. DÍEZ, J. M. B *et al.* Sobretratamiento antihipertensivo en mayores de 80 años. **Medicina clínica**, Barcelona, v. 105, n. 6, p. 220-223, mar. 2018.
12. ALDALUR, A. I *et al.* Ancianos con prescripción inapropiada; deprescribimos?. **Revista espanhola de geriatria y gerontologia**, Madrid, v. 52, n. 2, p. 102-103, mar. 2017.
13. THOMPSON, W *et al.* Nursing Home Residents' Thoughts on Discussing Deprescribing of Preventive Medications. **Drugs & Aging**, New York, v. 37, n. 3, p. 187-192, mar. 2020.



e-ISSN: 2594-679X

14. GABAUER, J *et al.* Mitigating the Dangers of Polypharmacy in Community-Dwelling Older Adults. **The American Journal of Nursing**, v.120, n.2, p.36-42, feb. 2020.
15. NALOTO, D. C. C *et al.* Prescrição de benzodiazepínicos para adultos e idosos de um ambulatório de saúde mental. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro v. 21, n. 4, p. 1678-4561, 6 abr, 2016.
16. MOREIRA, P; BORJA, A. **Benzodiazepínicos: uso e abuso em pacientes idosos**. Centro de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2018.
17. LEMONICA, L. Bases Farmacológicas Para O Uso Clínico Dos Opióides. **Revista Prática Hospitalar**, São Paulo, v.56, p.129-135, mar/ abr.2008.
18. RANG, H. P *et al.* **Rang & Dale Farmacologia**. 7ª edição. Rio de Janeiro. Elsevier: 2012.
19. SEARDINO, F. Uso de opióides por idosos. Algumas considerações importantes devem ser feitas. Dr. Fabrizio Scardino. Neurocirurgião, coluna e dor, 23 de Ago. de 2018. Disponível em: <https://drfabrizioscardino.com.br/uso-de-opioides-por-idosos-algumas-consideracoes-importantes-devem-ser-feitas/>. Acesso em: 13 jul 2020.
20. KADIEV, E *et al.* Role of pharmacogenetics in variable response to drugs: focus on opioids. **Expert opinion on drug metabolism & toxicology**, United Kingdom, v. 4, n.1, p.77-79, 4 jan. 2008.
21. KLEPSTAD, P, *et al.* The 118 A > G polymorphism in the human mu-opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease. **Acta anaesthesiologica Scandinavica**, Hoboken, v. 48, n.10, p. 1232-1239, dec. 2004.
22. WU, WD *et al.* Polymorphism of the micro-opioid receptor gene (OPRM1 118A>G) affects fentanyl-induced analgesia during anesthesia and recovery. **Molecular diagnosis & therapy**, New York, v.13, n.5, p.331-337, oct. 2009.
23. ZHANG, W *et al.* Study of the OPRM1 A118G genetic polymorphism associated with postoperative nausea and vomiting induced by fentanyl intravenous analgesia. **Minerva anesthesiologica**, Minerva, v.77, n. 1, p. 33-39, jan. 2011.
24. MAYER, P *et al.* Association between a delta opioid receptor gene polymorphism and heroin dependence in man. **Neuroreport**, Magdeburg, v.8, n.11, p. 2547-2550, jul. 1997.
25. XU, K *et al.* Relationship of the delta-opioid receptor gene to heroin abuse in a large Chinese case/control sample. **American journal of medical genetics**, Hoboken, v.110, n.1, p. 45-50, jun. 2002.
26. DEAN, M *et al.* The human ATPbinding cassette (ABC) transporter superfamily. **Journal of lipid research**, Rockville, v. 42, n. 7, p. 1007-1017, jul. 2001.



e-ISSN: 2594-679X

27. BORST, P *et al.* A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. **Journal of the National Cancer Institute**, Oxford, v. 92, n. 16, p.1295-1302, ago. 2000.
28. BRAMBILA-TAPIA, A. J *et al.* MDR1 (ABCB1) polymorphisms: functional effects and clinical implications. **Revista de investigacion clínica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion**, Mexico, v. 65, n. 5, p. 445-454, nov. 2013.
29. WANG, J *et al.* MDR1 C3435T polymorphism and inflammatory bowel disease risk: a meta-analysis. **Mol Biol Rep**, New York, v. 41, n. 4, p. 2679-2685, jan. 2014.
30. CHEN, J *et al.* Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. **American journal of human genetics**, Birmingham, v. 75, n. 5, p. 807- 821, sep. 2014.
31. DIATCHENKO, L *et al.* Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. **Human molecular genetics**, Oxford, v. 14, n. 1, p. 135-143, jan. 2005.
32. KAMBUR, O; MANNISTO, P. T. Catechol-Omethyltransferase and pain. **International review of neurobiology**, Cambridge, v. 95, p. 227-279, dec. 2010.
33. RAKVAG, T.T *et al.* The Val158Met polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene may influence morphine requirements in cancer pain patients. **Pain**, v. 116, n. 2, p.73-78, abr. 2015.
34. ONEDA, B *et al.* Beta-Arrestin2 influences the response to methadone in opioid-dependent patients. **The pharmacogenomics jornal**, Berlin, v. 11, n. 4, p. 258-266, jun. 2010.
35. SMITH, H. S. Opioid metabolism. **Mayo Clinic proceedings**, Amsterdam, v. 84, n.7, p. 613-624, jul. 2019.
36. GOVONI, S; REGAZZI, M; RANZANI, GN. Pain and the pharmacogenetics at the fuzzy border between pain physiopathology and pain treatment. **European Journal of Pain Supplements**, Hoboken, v. 2, p. 5-12, oct. 2008.