UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

**Estudo da prevalência de competições terapêuticas entre idosos com multimorbidades
do estudo SABE (Saúde, Bem-estar e Envelhecimento)**

Caroline de Godoi Rezende Costa Molino

Tese para obtenção do grau de
Doutora

Orientadora: Profa. Dra. Eliane Ribeiro

São Paulo

2018

Caroline de Godoi Rezende Costa Molino

**Estudo da prevalência de competições terapêuticas entre idosos com multimorbidades
do estudo SABE (Saúde, Bem-estar e Envelhecimento)**

Versão Original

Tese apresentada à Faculdade de Ciências
Farmacêuticas da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de Doutor
em Ciências Farmacêuticas

Área de concentração: Produção e Controle
Farmacêuticos

Orientador: Profa. Dra. Eliane Ribeiro

São Paulo

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica elaborada eletronicamente pelo autor, utilizando o programa desenvolvido pela Seção Técnica de Informática do ICMC/USP e adaptado para a Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:
Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

M722e Molino, Caroline de Godoi Rezende Costa
Estudo da prevalência de competições terapêuticas entre idosos com multimorbidades do Estudo SABE (Saúde, Bem-estar e Envelhecimento) / Caroline de Godoi Rezende Costa Molino. - São Paulo, 2018.
169 p.

Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.
Departamento de Farmácia.
Orientador: Ribeiro, Eliane

1. envelhecimento. 2. doença crônica. 3. guia de prática clínica. 4. competições terapêuticas. 5. polifarmácia. I. T. II. Ribeiro, Eliane, orientador.

Caroline de Godoi Rezende Costa Molino

Estudo da prevalência de competições terapêuticas entre idosos com multimorbidades do
estudo SABE (Saúde, Bem-estar e Envelhecimento)

Comissão Julgadora
da
Tese para obtenção do Título de Doutor

Profa. Dra. Eliane Ribeiro
Orientador/presidente

1º Examinador

2º Examinador

3º Examinador

São Paulo, ____ de _____ de 2019.

*Eu dedico este trabalho aos
meus Pais, Luzia e Cláudio,
minha Vó Olga e
minha Tia Lourdes,
exemplos de força e amor.*

AGRADECIMENTOS

À Deus por sempre ter colocado as pessoas certas na hora certa na minha vida e, por ter me dado saúde e força para seguir meus sonhos.

À todas as pessoas que trilharam comigo não somente o desenvolvimento desta tese, mas sim de cada momento que me levou a escolher a vida acadêmica.

À Profa. Raquel Marques Braga, que me aceitou como aluna de IC e proporcionou meu primeiro contato com a pesquisa.

Às minhas orientadoras de IC, TCC e mestrado, Profa. Priscila Gava Mazzola e Profa. Patricia Moriel, que me aceitaram em seu grupo de pesquisa e possibilitaram que eu realizasse meu sonho de ser farmacêutica clínica. Agradeço ainda à Profa. Priscila por sua amizade, conselhos e apoio durante todos esses anos.

À minha orientadora Profa. Eliane Ribeiro que desde a residência tem me orientado e me ensinado tanto. Agradeço ainda à Profa. Eliane pela amizade, confiança no meu trabalho e apoio em todos os momentos.

À Profa. Daniela Oliveira de Melo, que me ensinou sobre o cuidado do paciente, pesquisa e trabalho em grupo. Agradeço também à Dani pela parceria nesses anos intensos, pela enorme paciência, amizade e carinho.

À Profa. Nicolina Silvana Romano-Lieber, que me ensinou muito sobre docência durante a monitoria e, sempre esteve disponível para me ajudar e dar conselhos valiosos. Agradeço demais à Profa. Nicolina pelas conversas e trocas de mensagens.

Aos membros do Chronide por todo empenho e esforço nesses anos e, por facilitarem a elaboração desta tese. Agradeço também à Nathalia Celini Leite Santos e Franciele Cordeiro Gabriel por acreditarem em mim, sempre me incentivando e estando dispostas a ajudar.

Ao Prof. Airton Tetelbom Stein que sempre compartilhou seus conhecimentos e contribuiu imensamente com o desenvolvimento desse projeto.

À Profa. Valentina Porta pela atenção, conversas e ajuda no ingresso no Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos.

Ao Prof. Humberto Gomes Ferraz por mostrar a importância da participação dos pós-graduandos nas atividades do departamento e nas comissões da faculdade, por incentivar a produção científica e o EPIFAR e, pelas reuniões e transparência sobre o Programa de Pós-Graduação Fármaco e Medicamentos.

Aos Professores Yeda Aparecida de Oliveira Duarte, Maria Lúcia Lebrão (*in memoriam*), Ruy Laurenti (*in memoriam*) e Jair Lício Ferreira Santos por conduzirem e possibilitarem a existência do Estudo SABE. Agradeço ainda à Profa. Yeda por compartilhar o banco do Estudo SABE, pela disponibilidade e atenção.

Aos idosos e toda equipe do Estudo SABE por participarem e viabilizarem o desenvolvimento do Estudo e dessa tese.

Aos Professores da pós-graduação do Departamento de Medicina Preventiva, da Faculdade de Saúde Pública e da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, que contribuíram na minha formação como pesquisadora.

To Prof. Heike A. Bischoff-Ferrari for accepting me as a visitor student. Thank you for being so nice and sharing your knowledge with me. I would like to thank my colleagues from the Zentrum Alter und Mobilität (ZAM), Universität Zürich, for their friendship and advices. To Patricia Bedoya-Chocano for sharing her expertise and supporting me during the last year.

To my dear friend Dagmar Bocakova for saving me twice and for sharing her crazy-amazing ideas.

Aos secretários David, Irineu e Sueli por toda atenção, cuidado e apoio durante esses anos de doutorado.

Aos colegas Claudineia, Edgar e Dora pelas conversas, apoio e atenção.

À FAPESP e CNPq por terem financiado e possibilitado a realização dessa tese.

À CAPES pela bolsa do PDSE, que viabilizou o estágio no grupo de pesquisa da Profa. Heike Bischoff-Ferrari.

À minha Família e Amigos, por compreenderem inúmeros momentos de ausência e mau-humor.

Aos meus Pais, pelo amor, apoio e compreensão incondicional durante todos esses anos de pós-graduação.

À minha Irmã, por seu carinho, abraço e amor.

Ao meu Cunho, por sua amizade e paciência.

Aos meus queridos peludos, Lego, Luke e Sammy (*in memoriam*), pela lealdade, alegria e companheirismo.

Ao meu Marido, que mesmo nos momentos mais difíceis consegue achar uma solução, por sua paciência, amor e persistência, por acreditar na minha capacidade e não me deixar desistir, por me fazer rir e saber o momento exato de não fazer uma piada e, fazer mesmo assim.

*“Não podemos acrescentar dias a nossa vida,
mas podemos acrescentar vida aos nossos dias.”*

Cora Coralina

RESUMO

MOLINO, C. G. R. C. **Estudo da prevalência de competições terapêuticas entre idosos com multimorbidades do estudo SABE (Saúde, Bem-estar e Envelhecimento)**. 2018. 169 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

O envelhecimento da população implica em aumento da prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e uso de polifarmácia (uso de 5 ou mais medicamentos concomitantemente). Porém, o uso de medicamentos pode ter um efeito negativo em pacientes com multimorbidade. Entende-se como competição terapêutica (CT) a interação medicamento-doença em que o tratamento recomendado para certa condição pode alterar negativamente (competir com) outra condição coexistente. Neste âmbito, o objetivo principal deste trabalho foi estimar a prevalência de CT e avaliar características associadas à CT em idosos da comunidade. O presente estudo usou como base o estudo populacional de idosos do município de São Paulo: Estudo Saúde, Bem-estar e Envelhecimento, onda 2015. As CTs foram definidas a partir de guias de prática clínica (GPCs) com alta qualidade, selecionados a partir de revisão sistemática e avaliação da qualidade. Somente cerca de um quarto dos GPC apresentaram alta qualidade e foram usados para extração das CTs. A média de idade dos 1.224 idosos do SABE foi 70,8, 56,2% eram mulheres, 84% viviam acompanhados, 27,5% estudaram 9 anos e mais, quase 50% declararam renda insuficiente para cobrir com as despesas diárias, metade autoavaliaram a saúde como regular ou ruim, cerca de 40% relataram polifarmácia. Estatinas, inibidores da enzima de recaptação de angiotensina e inibidores da bomba de próton foram as classes de medicamentos mais relatadas. Multimorbidade foi reportada por 61,7% dos idosos. A prevalência de CT foi de 13,2%. Entre idosos com multimorbidade, a prevalência de CT foi de 21,4%. No modelo final de regressão logística, CT foi associada com polifarmácia (OR: 4,70; IC 95% 3,00 – 7,36), hospitalização no último ano (OR: 1,75; IC 95% 1,07 – 2,87), queda no último ano (OR: 1,57; IC 95% 1,04 – 2,36) e pior autoavaliação de saúde (OR: 1,92; IC 95% 1,23 – 2,99). Profissionais de saúde devem ter cautela ao selecionar GPC e ao prescrever medicamentos a idosos com multimorbidade.

Palavras-chave: Envelhecimento; Doença crônica; Guia de prática clínica; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Polimedicação.

ABSTRACT

MOLINO, C. G. R. C. **Therapeutic competition in community-living elderly with multimorbidity (Health, Well-being and Aging - SABE study)**. 2018. 169 p. Dissertation (Doctorate) – School of Pharmaceutical Science, University of São Paulo, São Paulo, 2018.

Aging implies in an increasing prevalence of noncommunicable diseases (NCDs) and polypharmacy use (use of 5 or more medications concomitantly). However, medications may have a negative effect on patients with multimorbidity. Therapeutic competition (TC) is known as a drug-disease interaction in which the treatment recommended for a certain condition can negatively alter (compete with) another coexisting condition. In this context, the main objective of this study was to estimate the prevalence of TC and evaluate characteristics associated with TC in community dwelling older adults. The present study used the population-based study of older adults living in the city of São Paulo (SABE study, 2015 survey). TCs were identified by using clinical practice guidelines (CPGs) with high quality. A systematic review and critical appraisal of CPGs were conducted to identify high-quality CPGs. Only about a quarter of CPGs were of high quality and were used for CT extraction. A total of 80 CTs were identified from the high-quality CPGs. The mean age of the 1,224 SABE participants was 70.8, 56.2% were women, 84% did not live alone, 27.5% studied 9 years and over, almost 50% declared insufficient income to cover daily expenses, half self-assessed health, such as regular or poor, about 40% reported polypharmacy. Statins, angiotensin-reuptake enzyme inhibitors and proton pump inhibitors were the most commonly reported drug classes. Multimorbidity was reported by 61.7% seniors. The prevalence of TC was 13.2%. Among seniors with multimorbidity, the prevalence of TC was 21.4%. In the final logistic regression model, TC was associated with polypharmacy (OR: 4.70, 95% CI 3.00 - 7.36), hospitalization in the last year (OR: 1.75, 95% CI 1.07-2 , 95% CI 1.04 - 2.36) and worse health self - assessment (OR: 1.92, 95% CI 1.23 - 2.99), a decrease in the last year (OR: 1.57; Health professionals should be careful when selecting CPGs and prescribing medications to older adults with multimorbidity.

Keywords: Aging. Chronic disease. Practice guideline. Multimorbidity. Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions. Polypharmacy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura da tese para identificar CTs a partir de GPCs com alta qualidade e estimar a prevalência de CT em idosos da comunidade (Estudo SABE).....	21
Figura 2 - Índice de envelhecimento da população e proporção de idosos no Brasil, Sudeste e Estado de São Paulo, segundo DataSUS. ⁴⁴	23
Figura 3 - Prevalência de doenças crônicas não transmissíveis em idosos brasileiros, segundo DataSUS 2013. ⁴⁴	24
Figura 4 – Desenho do Estudo Saúde, Bem-estar e Envelhecimento (Estudo SABE).....	33
Figura 5 - Esquema da relação entre doença índice, doença que compete e medicamento que compete.....	37
Figura 6 - Modelo teórico de análise hierarquizada estruturado em dois blocos de variáveis para investigar as características associadas com o desfecho (competição terapêutica).....	43
Figura 7 – Proporção (%) e intervalo de confiança de 95% das classes terapêuticas reportadas por pelo menos 5% dos idosos. Estudo SABE: município de São Paulo, 2015.....	47
Figura 8 – Proporção (%) e intervalo de confiança de 95% das classes terapêuticas reportadas por pelos menos 5% dos idosos, segundo presença de multimorbidade. Estudo SABE: município de São Paulo, 2015.....	50
Figura 9 – Proporção (%) e intervalo de confiança de 95% das classes terapêuticas relatadas por pelo menos 5% dos idosos, segundo presença de competição terapêutica. Estudo SABE: município de São Paulo, 2015.	53
Figura 10 - Proporção (%) de tipos de competições terapêuticas apresentados por pelo menos 2% dos idosos com multimorbidade da comunidade. Estudo SABE: município de São Paulo, 2015.	55
Figura 11 - Desenho do estudo de revisão sistemática e avaliação da qualidade de guias de prática clínica brasileiros para tratamento farmacológico de DCNTs comuns na atenção primária.....	70
Figura 12 - Classificação geral de qualidade dos guias de prática clínica de acordo com as pontuações nos domínios do AGREE-II.	75
Figura 13 - Fluxograma de seleção dos guias de prática clínica a partir da busca sistemática da literatura.....	76
Figura 14 - Distribuição dos escores obtidos dos GPCs avaliados (n=26) segundo os seis domínios do AGREE-II.....	79

Figura 15 - Classificação da qualidade geral dos GPCs avaliados (n=26) de acordo com as pontuações obtidas no AGREE-II.	79
Figura 16 – Distribuição dos escores obtidos nos seis domínios do AGREE-II, segundo ano de publicação (<2009 <i>versus</i> ≥2009).....	80
Figura 17 - Distribuição dos escores obtidos nos seis domínios do AGREE-II, segundo instituição elaboradora.....	81
Figura 18 - Classificação da qualidade geral dos GPCs avaliados (n=26) segundo instituição elaboradora.	82

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Competições terapêuticas encontradas em idosos da comunidade nos Estados Unidos por Lorgunpai et al. (2014). ¹⁵	31
Quadro 2 - Seções do questionário do Estudo SABE, onda 2015 e, seções que foram usadas na presente tese.	36
Quadro 3 - Comparação entre as DCNTs elencadas dos GPCs com as que foram reportadas no Estudo SABE e, descrição do nome da variável reportada no presente estudo.....	38
Quadro 4 – Variáveis selecionadas do Estudo SABE para identificação da presença das DCNTs elencadas e medicamentos usados pelos idosos.	39
Quadro 5 – Codificação e categorização das variáveis independentes consideradas neste estudo.	41
Quadro 6 – Componentes e descrição dos domínios que formam o instrumento AGREE-II. .	72
Quadro 7 – Método para cálculo do escore dos seis domínios que formam o instrumento AGREE-II.	74
Quadro 8 – Racional para a classificação dos medicamentos sem código ATC.....	126
Quadro 9 – Código ATC selecionado para os medicamentos em uso com indicação diferente da cadastrada no ATC.....	127
Quadro 10 – Código ATC usado para medicamentos ou suplementos sem classificação individual no ATC.	128

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos idosos segundo características demográficas, socioeconômicas, comportamentais e clínica, total e segundo sexo. Estudo SABE: município de São Paulo, 2015.	45
Tabela 2 - Distribuição dos idosos segundo a presença de multimorbidade*. Estudo SABE: município de São Paulo, 2015.	48
Tabela 3 – Distribuição dos idosos segundo a presença de competição terapêutica. Estudo SABE: município de São Paulo, 2015.....	51
Tabela 4 – Características associadas com competição terapêutica em idosos da comunidade. Estudo SABE: município de São Paulo, 2015.....	54
Tabela 5 – Proporção (%) e tamanho estimado da população (N) com as dez mais frequentes competições terapêuticas em idosos com multimorbidade da comunidade. Estudo SABE: município de São Paulo, 2015.	56
Tabela 6 - Características dos GPCs avaliados (n=26).	77

LISTA DE ABREVIATURAS

AGREE II	<i>Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation II</i>
AINE	anti-inflamatório não esteroidal
AMB	Associação Médica Brasileira
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CT	competição terapêutica
DAC	doença arterial coronariana
DCNT	doença crônica não transmissível
DM	diabetes mellitus tipo 2
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
DRGE	doença do refluxo gastroesofágico
ECR	ensaio clínico randomizado
GPC	guia de prática clínica
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HBP	hiperplasia prostática benigna.
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
RAM	reação adversa a medicamento
SABE	Saúde, Bem-estar e Envelhecimento
Soc	Sociedades Médica
UP	úlcera péptica

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	17
1. INTRODUÇÃO GERAL.....	18
2. OBJETIVO	19
2.1. GERAL	19
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
3. MÉTODO GERAL	20
4. COMPETIÇÕES TERAPÊUTICAS EM IDOSOS DA COMUNIDADE.....	22
4.1. REFERENCIAL TEÓRICO	22
4.1.1. ENVELHECIMENTO	22
4.1.2. IDOSOS E MULTIMORBIDADE	25
4.1.3. IDOSOS E MEDICAMENTOS	26
4.1.4. COMPETIÇÕES TERAPÊUTICAS	30
4.2. MÉTODOS	32
4.2.1. DESENHO DO ESTUDO E POPULAÇÃO.....	32
4.2.2. COLETA DOS DADOS.....	36
4.2.3. VARIÁVEIS DO ESTUDO	37
4.2.4. ANÁLISE DOS DADOS	42
4.3. RESULTADOS	45
4.3.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO	45
4.3.2. MULTIMORBIDADES	48
4.3.3. COMPETIÇÕES TERAPÊUTICAS	51
4.4. DISCUSSÃO.....	58
4.4.1. PRINCIPAIS ACHADOS	58
4.4.2. COMPARAÇÃO COM A LITERATURA.....	58
4.4.3. IMPLICAÇÕES PARA PRÁTICA CLÍNICA	64
4.4.4. LIMITAÇÕES E PONTOS FORTES	65
4.5. CONCLUSÃO.....	67
5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS GUIAS DE PRÁTICA CLÍNICA.....	68
5.1. INTRODUÇÃO.....	68
5.2. MÉTODOS	69
5.2.1. DESENHO DE ESTUDO	69
5.2.2. BUSCA NA LITERATURA.....	71

5.2.3.	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE E EXTRAÇÃO DOS DADOS.....	71
5.2.4.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE	72
5.2.5.	ANÁLISE DOS DADOS	75
5.3.	RESULTADOS	76
5.3.1.	CARACTERÍSTICAS DOS GPCS AVALIADOS	76
5.3.2.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS GPCS USANDO O AGREE-II	78
5.3.3.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS GPCS SEGUNDO ANO DE PUBLICAÇÃO	80
5.3.4.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS GPCS SEGUNDO INSTITUIÇÃO ELABORADORA.....	81
5.4.	DISCUSSÃO.....	83
5.4.1.	IMPLICAÇÃO DOS RESULTADOS	86
5.4.2.	LIMITAÇÕES E PONTOS FORTES	87
5.5.	CONCLUSÃO.....	88
6.	GUIAS DE PRÁTICA CLÍNICA INTERNACIONAIS	89
6.1.	INTRODUÇÃO.....	89
6.2.	MÉTODOS	90
6.2.1.	DESENHO DO ESTUDO	90
6.2.2.	BUSCA NA LITERATURA	90
6.2.3.	CRITÉRIO DE ELEGIBILIDADE	91
6.2.4.	EXTRAÇÃO DE DADOS	92
6.2.5.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE GPCS USANDO O AGREE-II.....	92
6.2.6.	ANÁLISE DOS DADOS	93
6.3.	RESULTADOS	93
6.4.	CONCLUSÃO.....	94
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	95
8.	REFERÊNCIAS	96
9.	APÊNDICES.....	117
10.	ANEXO	166

APRESENTAÇÃO

A presente tese trata do tema competição terapêutica (CT) em idosos da comunidade. Para estimar a prevalência de CT e as características associadas em idosos, foi utilizado o banco do Estudo Saúde, Bem-estar e Envelhecimento (SABE). As CTs foram elencadas a partir de guias de prática clínica (GPCs) de alta qualidade. Para tanto, conduziu-se uma revisão sistemática da literatura e avaliação da qualidade metodológica e transparência de GPCs para o tratamento farmacológico de doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), comuns na atenção primária e em indivíduos com multimorbidade. Assim, a tese está organizada em tópicos de acordo com os artigos publicados e previstos para submissão. Primeiramente, a tese apresenta o tema geral (introdução geral), os objetivos e método geral. Em seguida, é apresentado o estudo de CTs em idosos da comunidade (Estudo SABE). Depois, são apresentados os estudos que embasaram a identificação de CTs: avaliação da qualidade metodológica e transparência de GPCs brasileiros e internacionais para manejo de DCNTs. Por último, é apresentada as considerações gerais da tese.

Os resultados e discussões referentes ao estudo da qualidade de guias internacionais são apresentados de forma resumida pois, o artigo derivado deste estudo está aceito para publicação em revista internacional que não permite a divulgação prévia dos dados.

Ressalta-se que, na prática, o estudo da qualidade de GPCs foi conduzido anteriormente ao estudo de CTs. No entanto, o estudo de CTs é apresentado primeiramente por ser o principal tópico da tese.

1. INTRODUÇÃO GERAL

Os avanços da saúde pública e da medicina aliados ao processo de urbanização resultaram em alterações importantes na distribuição etária da população, com um número crescente de idosos portadores de multimorbidades que necessitam mais dos serviços de saúde, comprometendo parte importante dos recursos financeiros em saúde.¹⁻³

A multimorbidade é considerada um problema crítico para o cuidado da saúde mundial, uma vez que afeta aproximadamente três quartos dos idosos e está associada a polifarmácia, reações adversas a medicamentos, menor qualidade de vida, redução da capacidade funcional e aumento de mortalidade em idosos.⁴⁻⁷

A multimorbidade está ainda associada à polifarmácia, i.e. uso de 5 ou mais medicamentos, e ao uso não racional de medicamentos na população idosa, favorecendo desfechos negativos em saúde importantes como, por exemplo: quedas, redução da capacidade funcional, hospitalização e até morte.⁷⁻¹⁴ E, é neste contexto que se insere o conceito de competição terapêutica (CT). Entende-se como CT quando o tratamento para uma doença afeta negativamente outra doença coexistente.¹⁵⁻¹⁷

No entanto, ainda é limitado o conhecimento disponível sobre CT para embasar as decisões clínicas do cuidado de idosos com multimorbidades.^{7,18,19} Poucos trabalhos sobre CT foram realizados até o momento. Estima-se que um em cada cinco idosos da comunidade apresentem pelo menos uma CT¹⁵ e, que o número de CTs aumentem significativamente com o aumento no número de doenças.¹⁶

O envelhecimento populacional é uma realidade no Brasil o que torna necessário conhecer a prevalência das CTs entre os idosos brasileiros. À vista disso, é fundamental entender as características dos idosos que estão associadas à CT, a fim de promover a segurança no uso de medicamentos e alta qualidade no cuidado em saúde de idosos com multimorbidade.

2. OBJETIVO

2.1. GERAL

Estimar a prevalência de competições terapêuticas para doenças crônicas não transmissíveis comuns em idosos da comunidade.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar as características associadas às competições terapêuticas em idosos da comunidade;
- Identificar e analisar os guias de prática clínica com alta qualidade para manejo farmacológico de doenças crônicas não transmissíveis na atenção primária;
- Identificar competições terapêuticas em guias de prática clínica com alta qualidade.

3. MÉTODO GERAL

Para responder os objetivos desta tese, o estudo foi organizado em duas partes: identificação de GPCs de alta qualidade (parte 1) e estudo de prevalência das CT em idosos (parte 2).

Na parte 1, o objetivo foi identificar guias de alta qualidade para embasar a identificação de CTs. Na parte 2, o objetivo foi analisar o banco do Estudo Saúde, Bem-estar e Envelhecimento (SABE) com o objetivo de estimar a prevalência e características associadas às CTs.

Para identificação e classificação de CT aplicou-se o método proposto por Lorgunpai et al. (2014),¹⁵ uma vez que poucos trabalhos sobre CTs foram publicados e, até o momento nenhuma metodologia padrão está validada. Assim, as CTs foram identificadas a partir de GPCs de alta qualidade. Entende-se GPCs como documentos baseados em revisão sistemática da literatura e, que sintetizam o conhecimento científico em recomendações práticas para os profissionais de saúde e gestores em saúde.²⁰

Existem milhares de GPCs disponíveis para acesso, no entanto poucos apresentam alta qualidade.²¹⁻²⁵ Por isso, avaliou-se a qualidade de guias para, então, selecionar CTs daqueles com alta qualidade. GPCs de alta qualidade são documentos desenvolvidos sob alto rigor metodológico, baseados em revisão sistemática da literatura, com método explícito para formulação de recomendações e classificação sistemática da evidência científica, apresentam a avaliação do risco e benefício das intervenções em saúde, além de alternativas de tratamento.^{20,26-28} Então, considera-se que GPCs de alta qualidade sejam documentos confiáveis e traduzam o conhecimento científico em recomendações clinicamente relevantes, baseadas em evidência, promovendo o cuidado em saúde com base no melhor conhecimento científico disponível.^{20,29}

Para a identificação dos GPCs de alta qualidade, foi conduzida uma revisão sistemática da literatura e avaliação da qualidade metodológica e transparência de GPCs. Buscaram-se por guias para o tratamento farmacológico das doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) mais comuns em idosos da comunidade e indivíduos com multimorbidade. As DCNTs mais comuns foram elencadas a partir de estudos previamente publicados.^{7,15,30-38} Então as DCNTs elencadas foram: asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), demência, depressão, diabetes, hipertensão,

doença coronariana, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, hipercolesterolemia, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), hiperplasia prostática benigna (HPB), osteoartrite e osteoporose.

Na parte 2 desta tese, que consiste no estudo da prevalência de CT e características associadas em idosos da comunidade, utilizou-se o banco de dados do Estudo SABE, onda 2015, e as CTs identificadas dos GPCs de alta qualidade. A parte 2 é apresentada antes da parte 1 por ser a que responde o principal objetivo da tese.

O desenho do estudo está esquematizado na Figura 1. Os métodos de cada parte da tese são apresentados detalhadamente em cada item.

Figura 1 – Estrutura da tese para identificar CTs a partir de GPCs com alta qualidade e estimar a prevalência de CT em idosos da comunidade (Estudo SABE).

Fonte: Autor.

CTs: competências terapêuticas. DCNTs: doenças crônicas não transmissíveis. Estudo SABE: Estudo Saúde, Bem-estar e Envelhecimento. GPCs: guias de prática clínica.

4. COMPETIÇÕES TERAPÊUTICAS EM IDOSOS DA COMUNIDADE

Neste item é apresentado os resultados do estudo de prevalência de CTs em idosos da comunidade. Este estudo tem como base o banco de dados populacional de idosos do município de São Paulo, Estudo SABE, onda 2015. As CTs foram identificadas a partir dos guias de prática clínica de alta qualidade (GPCs) identificados na parte 1, que está apresentada após as conclusões do estudo de CT.

Os achados deste item mostram que cerca de 1 em cada 8 idosos do município de São Paulo apresentam pelo menos uma CT. Polifarmácia, hospitalização e queda no último ano e, pior percepção de saúde estão associadas à presença de CT em idosos da comunidade.

4.1. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1.1. ENVELHECIMENTO

O envelhecimento da população tem implicações significativas nas diferentes esferas da sociedade, afetando seu desenvolvimento e funcionamento e, influenciando o bem-estar tanto dos idosos quanto da população jovem.³⁹ O crescimento da população idosa é influenciado por três características: 1) alteração da taxa de fecundidade no passado, 2) alteração na mortalidade de não idosos (<60 anos) no passado, e 3) alteração na mortalidade de idosos (≥ 60 anos).⁴⁰

No Brasil, a transição demográfica teve início no final da década de 1960 e tem se intensificado desde então.⁴¹ Em 1991, cerca de 4% da população estava entre as faixas etárias de 60 a 69 anos e, apenas, 3% tinham mais de 70 anos. Em 2010, essas proporções aumentaram para 6% e 5%, respectivamente.⁴² De fato, a taxa de envelhecimento aumentou de 21% em 1991 para 45% em 2012, ou seja, a população de idosos está crescendo mais do que a de crianças e jovens (Figura 2). No Estado de São Paulo a taxa de envelhecimento atingiu 64% em 2014.⁴³

Figura 2 - Índice de envelhecimento da população e proporção de idosos no Brasil, Sudeste e Estado de São Paulo, segundo DataSUS.⁴⁴

Fonte: DataSUS.⁴⁴

Aliada a alta taxa de envelhecimento, tem-se o aumento da prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs),^{31,45} aumentando, também, a demanda por serviços e cuidados em saúde. Além de requerem monitoramento e cuidados contínuos, as DCNTs estão constantemente relacionadas às limitações nas atividades de vida diária,^{45,46} o que constitui um problema de saúde com grande magnitude, atingindo fortemente os grupos mais pobres e vulneráveis da população.^{47,48}

A Organização Mundial de Saúde (OMS) tem enfatizado a importância das DCNTs por meio de programas e relatórios, cobrando atenção dos governos, principalmente de países em desenvolvimento, para a relevância do tema. Esses relatórios apontam as DCNTs como um dos principais desafios para saúde e desenvolvimento do mundo no século XXI, tanto por causa do sofrimento humano quanto pelos danos socioeconômicos gerados.⁴⁶⁻⁴⁸

Anualmente, as DCNTs matam 38 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo que 28 milhões dessas mortes ocorrem em países de baixa e média renda. Segundo os dados da OMS, as doenças cardiovasculares são as principais causas de morte no mundo (17,5 milhões), seguidas de cânceres (8,2 milhões), doenças respiratórias (4 milhões) e diabetes (1,5 milhão).⁴⁶ No Brasil, 67% das mortes também são causadas por DCNTs, sendo as principais causas de óbitos: doenças cardiovasculares (31%), cânceres (16%), doenças respiratórias (6%) e diabetes (5%).⁴⁷

Estima-se que até 2025 o Brasil terá a sexta maior população de idosos do mundo,¹ o que torna urgente o controle adequado das DCNTs. Seguindo as recomendações da OMS, em 2011, o Ministério da Saúde do Brasil publicou o "Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) no Brasil, 2011-2022". Este projeto propõe 25 indicadores de morbidade e mortalidade para avaliar, controlar e prevenir as DCNTs no Brasil.^{49,50} Entre os indicadores destaca-se a necessidade de tratamento de doenças cardiovasculares e disponibilização de medicamentos para o controle das DCNTs.⁵⁰ De fato, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde 2013, disponível no DataSUS 2013,⁴⁴ DCNTs como as cardiovasculares estão entre as doenças mais prevalentes na população idosa brasileira (Figura 3).

Figura 3 - Prevalência de doenças crônicas não transmissíveis em idosos brasileiros, segundo DataSUS 2013.⁴⁴

Fonte: DataSUS.⁴⁴

4.1.2. IDOSOS E MULTIMORBIDADE

A grande maioria dos idosos apresentam multimorbidade.^{7,31} A prevalência varia de acordo com a definição de multimorbidade e a população estudada.⁷ Em estudo conduzido em Israel, 65% dos indivíduos com 75 anos e mais autorreferiram multimorbidade.⁵¹ Em estudo populacional na Escócia, 81% dos indivíduos com 85 anos e mais tinham registro médico de 2 ou mais DCNTs.⁵² Na região Sul do Brasil, um estudo populacional encontrou que 81% dos indivíduos com 60 e mais autorreferiram 2 ou mais DCNTs e, 64% autorreferiram 3 ou mais DCNTs.³⁸

As multimorbidades mais frequentes envolvem os mais diversos padrões de combinações de DCNTs. Tem-se que hipertensão, diabetes, doenças pulmonares, cardiovasculares, osteoarticulares e mentais são encontradas frequentemente em padrões de multimorbidade.^{38,53-55} No sul do Brasil, os 3 pares de multimorbidade mais relatados pelos idosos foram hipertensão e problema na coluna (24%), hipertensão e doença do coração (22%) e, hipertensão e comprometimento cognitivo (20%).³⁸

A presença de multimorbidade tem sido associada com aumento da idade, ser do sexo feminino e baixo nível socioeconômico.^{31,38,52,56} Além disso, a presença de multimorbidade pode afetar negativamente a saúde do indivíduo e levar a incapacidade e declínio funcional, redução na qualidade de vida, aumento dos gastos em saúde, hospitalizações, e morte.^{31,57,58}

4.1.2.1. Multimorbidade e Comorbidade

Pesquisadores ainda se dividem quanto as diferenças entre comorbidade e multimorbidade.^{7,55,59} O termo comorbidade foi usado pela primeira vez na literatura em 1967 por Feinstein, quando foi definido como: “uma associação de doenças decorrentes de outras doenças”.⁶⁰ Posteriormente, sendo atualizado para “qualquer entidade adicional distinta que existe ou pode ocorrer durante o curso clínico de um paciente que tem a doença índice em estudo”, entende-se doença índice como aquela de interesse ou estudo.^{37,61} Desde a publicação deste conceito, o termo comorbidade tem sido usado em diferentes direções, porém sempre associado aos estados ou situações de saúde.

De acordo com van den Akker et al.,⁶¹ multimorbidade refere-se a todas as situações nas quais várias condições coexistem, mas sem que alguma condição preceda outra, ou seja, não está relacionado diretamente com a doença índice. Recentemente, o termo multimorbidade foi definido em Português como “qualquer combinação de uma doença

crônica com pelo menos uma outra doença (aguda ou crônica), ou comum fator biopsicossocial (associado ou não), ou comum fator de risco somático (...).⁶² Ainda, esses autores destacaram que a multimorbidade pode estar associada a modificações em saúde, levando a um aumento da incapacidade e piora da qualidade de vida.⁶² No presente estudo, definimos multimorbidade como a ocorrência simultânea de duas e mais DCNTs por ser a definição mais usada em trabalhos anteriores.^{7,31,52,54,55,61,63-72}

Apesar da multimorbidade ser uma complexa combinação de causas e efeitos, com vários fatores relacionados,^{34,37,73} na prática clínica o termo multimorbidade auxilia na mudança da perspectiva, antes focada em doenças para uma visão direcionada ao indivíduo.^{7,55} Relatos tem demonstrado que as multimorbididades estão associadas a maior risco de limitações nas atividades de vida diária e pior qualidade de vida.^{74,75} Sabendo que com o envelhecimento da população tem-se o aumento da prevalência de multimorbidade, é fundamental que os serviços de saúde sejam capazes de manejar o idoso com multimorbidade para promoção do envelhecimento saudável e melhora da qualidade de vida.^{74,75}

4.1.3. IDOSOS E MEDICAMENTOS

Com o envelhecimento da população, o aumento na prevalência de multimorbidade é acompanhado pelo aumento no uso de diversos medicamentos concomitantemente (polifarmácia).^{7,76-78} O aumento na prevalência de polifarmácia em idosos também está associada a outros fatores além da multimorbidade, como por exemplo: a automedicação para o manejo de eventos adversos a medicamentos (cascata iatrogênica) e fragmentação do cuidado em saúde.^{68,79-81}

A prevalência de polifarmácia varia de acordo com a população estudada. Por exemplo, estudo conduzido na Escócia estimou uma prevalência de 21% em idosos da comunidade.⁷⁷ Enquanto que em estudo realizado na Coreia foi relatado uma prevalência de 86% em idosos que visitaram clínicas e hospitais.⁸² No Brasil, estudos populacionais reportaram que cerca de um terço dos idosos da comunidade usam polifarmácia, 32% em Florianópolis (Estudo EpiFloripa) e 36% em São Paulo (Estudo SABE, onda 2006).^{56,83}

O uso racional de medicamentos e manejo da farmacoterapia é uma tarefa difícil em idosos com multimorbidade, particularmente considerando as alterações fisiológicas próprias do envelhecimento e a facilidade de ocorrência de interações medicamentosas e efeitos adversos aos medicamentos na presença de polifarmácia.^{1,84-86} Com isso, a preocupação do uso inadequado de medicamentos nesta população tem sido vastamente relatada e discutida na

literatura. Reflexões, critérios e protocolos, considerando os aspectos característicos desta população como presença de multimorbidades, adesão a polifarmácia, reações adversas, farmacocinética, farmacodinâmica, alimentação e fatores ambientais, tem sido elaborados para guiar os profissionais de saúde no uso seguro de medicamentos nesta população.⁸⁷⁻⁸⁹ Porém, ainda assim, diversos problemas de saúde associados ao uso de medicamentos tem sido relatados. Maher et al. (2014)¹³ revisaram a literatura e encontraram, no âmbito ambulatorial, que os principais motivos relacionados ao uso inadequado de medicamentos em idosos foram: uso de medicamento com falta de efetividade, ausência de indicação e duplicidade terapêutica. Estudos prévios, realizados com a população idosa do município de São Paulo, encontraram que mais de um quarto estava em uso de medicamentos potencialmente inapropriados e,⁹⁰ cerca de um quarto dos idosos tomam 2 ou mais medicamentos com potenciais interações medicamentosas.⁸⁴

As causas dos problemas de saúde induzidos pelo uso de medicamentos em idosos podem ser devido a interações medicamentosas, dosagens inadequadas, reações adversas imprevisíveis, o que gera elevação do custo para o sistema de saúde, falta de adesão ao tratamento, diminuição do estado funcional e síndromes geriátricas.^{1,13} Além disso, com o desenvolvimento constante de terapias novas e considerando as singularidades do envelhecimento, há necessidade de maior atenção na prevenção dos eventos adversos a medicamentos e divulgação dos riscos e benefícios das intervenções em saúde, tanto para profissionais da saúde quanto para população idosa.¹

4.1.3.1. Definição de polifarmácia

Apesar do termo polifarmácia ser amplamente utilizado na literatura, não há consenso da sua definição.⁹¹⁻⁹³ Muitos pesquisadores usam o termo para se referir ao uso regular de 5 ou mais medicamentos.⁹³ Outros definem polifarmácia como o uso de mais medicamentos do que o clinicamente indicado ou o uso de medicamentos desnecessários.^{9,13} Existem, ainda, outras variações, como a definição de hiperpolifarmácia nos casos de uso de 10 ou mais medicamentos.⁹⁴

Destaca-se que em estudo realizado com idosos da comunidade, observou-se que a definição de polifarmácia como o uso de 5 ou mais medicamentos foi o melhor corte para estimar os efeitos adversos aos medicamentos para os desfechos fragilidade, incapacidade funcional, queda e morte.⁹¹ Além dos diversos estudos internacionais que usaram a definição de polifarmácia como o uso de 5 ou mais medicamentos,^{77,78,95-99} muitos estudos com idosos

brasileiros, incluindo o Estudo SABE, também utilizaram esta definição.^{56,76,80,83,90,100–103} Assim, definimos polifarmácia como o uso de 5 ou mais medicamentos no presente estudo.

4.1.3.2. Uso racional de medicamentos em idosos

A OMS define que há uso racional de medicamentos quando o paciente recebe o medicamento certo, no momento certo, nas doses necessárias, pelo período de tempo adequado, e menor custo possível para o paciente e para a comunidade.¹⁰⁴ O uso não racional, de medicamentos é, portanto, quando uma ou mais das condições listadas não são atendidas.¹⁰⁵ A OMS lembra ainda que o tratamento mais apropriado nem sempre implica em uso de medicamento,¹⁰⁴ como por exemplo a psicoterapia em pacientes com depressão e a alteração do estilo de vida em pacientes com hipertensão e diabetes.

Infelizmente, apesar da temática ser amplamente discutida pelas instituições de saúde, o uso não racional de medicamentos é um problema de ordem mundial. Mais que 50% dos medicamentos são prescritos, dispensados ou vendidos inapropriadamente, além de metade dos pacientes não fazerem uso correto dos medicamentos.¹⁰⁶ Problema que torna-se ainda maior no contexto dos países em desenvolvimento, especialmente considerando a existência de uma ampla população idosa sem assistência integral à saúde.¹⁰⁷ O uso inapropriado de medicamentos em idosos chega a números alarmantes, como, por exemplo, no município de São Paulo com prevalência de 28%,⁹⁰ cerca de 43% nos Estados Unidos,¹⁰⁸ e 52% na Austria.¹⁰⁹

Eventos adversos a medicamentos em idosos, como, por exemplo, quedas e hospitalização, são problemas frequentemente gerados pelo uso inapropriado de medicamentos para esta população e,^{10,110} na maioria das vezes, são evitáveis.¹¹¹ De fato, em uma coorte conduzida nos Estados Unidos foi encontrado que eventos adversos graves, que ameaçam a vida ou fatais, são frequentes e poderiam ter sido evitados no momento da prescrição, durante o monitoramento do paciente ou na fase de adesão ao tratamento.¹¹¹

O uso inadequado de medicamentos em idosos pode ser decorrente de fatores diversos que vão desde a formação incipiente do profissional da saúde sobre o assunto,^{112,113} falta de cuidado e visão integral da saúde do idoso,^{107,114} automedicação,^{106,115} subnotificação de eventos adversos e,^{116,117} frequente exclusão de idosos de ensaios clínicos randomizados (ECRs).^{118–121} Além dos profissionais de saúde, como médicos, enfermeiros e farmacêuticos, não receberem o treinamento necessário sobre uso racional de medicamentos, existe a pressão da indústria farmacêutica sobre a conduta destes profissionais.^{122,123}

A ausência de ou insuficiência no cuidado integral do idoso também acarreta em uso inadequado de medicamento.^{68,124,125} Comumente, o modelo de assistência médica fundamentado nas especialidades, a falta de um sistema integrado de saúde e de uma atenção primária forte e bem estruturada, ausência de um sistema eletrônico compatível entre os serviços, escassos recursos financeiros, desfavorecem o cuidado integral do idoso e promovem o cuidado fragmentado em saúde.^{114,125,126} De fato, revisão sistemática da literatura mostrou que médicos generalistas sentem-se isolados e sem recursos adequados para promover o melhor cuidado em saúde para idosos com multimorbidade.¹²⁷ Ainda, foi constatado em estudo de base populacional conduzido no Canadá que, a cada médico adicional consultado por idosos com demência e da comunidade, houve um aumento de 24% na chance de prescrição de medicamentos com alta carga de atividade anticolinérgica.¹²⁴

O fenômeno da medicalização também é outro fator associado ao uso não racional de medicamentos em idosos e uma das principais forma de cuidado prestado ao idoso.¹¹⁴ Entende-se como medicalização o processo pelo qual alguns aspectos da vida humana passam a ser considerados como problemas médicos, enquanto antes não eram considerados patológicos.¹²⁸ A saúde mental é, provavelmente, uma das condições mais medicalizada, como é o caso do uso abusivo de fluoxetina em idosos com transtornos depressivos.^{128,129} A alta prevalência de medicalização entre idosos é devido, principalmente, ao modelo de assistência baseado na fragmentação do cuidado e no entendimento do envelhecimento como um processo unicamente biológico.¹³⁰ Ressalta-se também que a medicalização sobre influência direta da mídia e do mercado da saúde.¹³⁰ Dentro deste contexto, insere-se, ainda, mais um fator que estimula o uso não racional de medicamentos, a automedicação.¹³¹

A OMS define automedicação como, um dos componentes do autocuidado no qual o próprio indivíduo seleciona e usa medicamentos para tratar doenças e sintomas reconhecidos pelo próprio indivíduo.¹³² A prevalência de automedicação entre os idosos é alta e é um dos fatores de risco para uso inapropriado de medicamentos.¹¹⁵ Em estudo realizado no interior do estado de São Paulo, foi encontrado uma prevalência de 30% de automedicação em idosos.¹¹⁵ A automedicação pode levar a desfechos negativos importantes para os idosos, como hospitalização devido a reações adversas.⁸ Em um estudo multicêntrico foi encontrado que a automedicação por medicamentos isentos de prescrição foi a principal responsável pela hospitalização de idosos devido a reações adversas a medicamentos.⁸ Neste mesmo estudo, também foi observado eventos adversos devido a interações medicamentosas entre medicamentos isentos de prescrição e medicamentos prescritos.⁸ Portanto, apesar de diversos medicamentos serem de venda livre, isto não pressupõe que sejam isentos de desfechos

negativos.

A subnotificação de reações adversas a medicamentos também prejudica no conhecimento sobre o perfil de segurança do uso de medicamentos em idosos. A subnotificação possui causas variadas, como por exemplo alta carga de trabalho, insegurança, desconhecimento sobre serviços de farmacovigilância e processo para notificação de eventos adversos.^{117,133,134} Um estudo realizado em Portugal encontrou que a maioria dos médicos acredita que as reações adversas graves estão bem documentadas quando o medicamento entra no mercado, ou não acreditam ser possível determinar qual medicamento é responsável pela reação adversa.¹¹⁷ Ainda, acreditam que a notificação deveria ser feita somente quando há certeza sobre o medicamento responsável, que apenas um relato de um médico não contribuirá para o conhecimento de reações adversas e, que somente as reações adversas graves ou inesperadas devem ser notificadas.¹¹⁷

Por último, a exclusão crônica e, em grande parte não justificada, de idosos com multimorbidade de ECRs prejudica o desenvolvimento e a disseminação do conhecimento sobre os efeitos, riscos, e reais benefícios de intervenções farmacológicas nesta população.¹¹⁸⁻¹²¹ Por exemplo, cerca de 25% dos ECRs para manejo de insuficiência cardíaca apresentavam limite superior de idade como critério de inclusão, 80% excluíram indivíduos com comorbidades, e quase 6% tinham como critério de exclusão a presença de polifarmácia.¹¹⁹ O mesmo ocorre em ECRs para tratamento farmacológico de doença coronariana, em que 53% explicitamente excluíram idosos.¹²⁰ A exclusão de idosos com multimorbidade de ECRs está relacionada a diversas razões, entre elas: preocupação com risco elevado de reações adversas graves e toxicidade nesta população e, dificuldades de logística como o transporte do idoso até o centro de pesquisa ou o médico até a casa do idoso.^{121,135} Assim, o perfil de efetividade de medicamentos numa população com alterações fisiológicas típicas do processo natural do envelhecimento e, da combinação de diversas morbidades presentes simultaneamente ainda é escasso.

4.1.4. COMPETIÇÕES TERAPÊUTICAS

Tendo em vista as características fisiológicas da população idosa e a grande prevalência de multimorbidade e polifarmácia, estudos foram realizados para avaliar o uso de medicamentos com potencial de causar efeitos negativos em outras doenças coexistentes, o que tem sido denominado de competição terapêutica ou conflito terapêutico.^{15,16,136} De acordo

com um estudos prévios, CT é um tipo de interação doença-medicamento em que um tratamento recomendado para uma condição (doença índice) pode afetar adversamente (isto é, competir com) outra condição coexistente.¹⁵⁻¹⁷

A prevalência de CT é alta em idosos. Em estudo conduzido com banco de dados do Medicare (Estados Unidos) observou que 23% apresentaram pelo menos uma CT, 5% apresentaram duas e 8% apresentaram três ou mais CTs.¹⁵ Ademais, mesmo quando os intervenções farmacológicas seguiram as recomendações dos GPCs, foi observado em um estudo suíço que quase metade de pacientes, adultos com multimorbidades e internados na emergência, apresentaram competições terapêuticas.¹⁶

Destaca-se que cerca de metade das classes terapêuticas recomendadas em GPCs podem afetar adversamente uma outra condição de saúde coexistente.¹⁵ Por exemplo, 16% dos idosos dos Estados Unidos com hipertensão e DPOC usaram um betabloqueador não seletivo que tem o potencial de exacerbar a DPOC. Ainda, cerca de 40% dos idosos receberam um beta-agonista que poderia piorar o quadro hipertensivo.¹⁵ As competições terapêuticas mais frequentemente encontradas em idosos da comunidade dos Estados Unidos¹⁵ estão descritas no Quadro 1.

Quadro 1- Competições terapêuticas encontradas em idosos da comunidade nos Estados Unidos por Lorgunpai et al. (2014).¹⁵

Doenças crônicas	Medicamento ou classe terapêutica que compete
Hipertensão e osteoartrite	Inibidor de COX-2
Hipertensão e diabetes	α/β -bloqueador
Hipertensão e DPOC	β -bloqueador não-seletivo ou α/β -bloqueador, β -agonista, corticosteroide
Diabetes e DAC	Alpha/ β -bloqueador, sulfonilureia, glitazona
DC e DPOC	β -bloqueador não seletivo ou α/β -bloqueador, β -agonista
DC e DRGE/UP	Clopidogrel
Hipertensão e depressão	Inibidor de recaptção de serotonina-norepinefrina
Insufic. cardíaca e osteoartrite	Inibidor de COX-2
DPOC e DRGE/UP	Corticosteroide
Diabetes e DPOC	Corticosteroide
Diabetes e insufic. cardíaca	α/β -bloqueador, glitazona
Insuficiência cardíaca e DPOC	β -bloqueador não seletivo ou α/β -bloqueador

Continua

Doenças crônicas	Medicamento ou classe terapêutica que compete
Diabetes e fibrilação atrial	α/β -bloqueador
Diabetes e início de HBP	Antagonista de receptor α -adrenérgico
DPOC e fibrilação atrial	α/β -bloqueador
Osteoporose e DRGE/UP	Inibidor de bomba de próton, bisfosfonatos
Fibrilação atrial e DRGE/UP	Varfarina, clopidogrel
DC e depressão	Antidepressante tricíclico
Diabetes e depressão	Antidepressante tricíclico
Osteoporose e DC	Inibidor de COX-2
DPOC e osteoporose	Corticosteroide
Diabetes e osteoporose	Glitazona
Fibrilação atrial e osteoporose	Bisfosfonatos
Fibrilação atrial e depressão	Antidepressante tricíclico
Fibrilação atrial e demência	Inibidor da colinesterase

Fonte: modificado de Lorgunpai et al. (2014).¹⁵

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica. DAC: doença coronariana. DRGE/UP: doença do refluxo gastroesofágico ou úlcera péptica. HBP: hiperplasia prostática benigna.

Embora haja grande preocupação por parte das entidades governamentais e pesquisadores em saúde sobre o problema da alta prevalência de multimorbidade e polifarmácia em idosos, ainda são escassos os estudos que abordem as CTs. Até o momento, somente dois estudos estimaram a prevalência de CT em adultos.^{15,16} Entre eles, somente um foi conduzido com idosos da comunidade e,¹⁵ e nenhum estimou as características associadas a presença de CT. Assim, evidências sobre as características associadas a CTs e o impacto da polifarmácia na presença de CT são limitadas. Portanto, o objetivo do presente estudo foi estimar a prevalência de CT em idosos da comunidade e investigar as características associadas a CT, particularmente a associação entre polifarmácia e CT.

4.2. MÉTODOS

4.2.1. DESENHO DO ESTUDO E POPULAÇÃO

Trata-se de um estudo transversal de base populacional que utilizou o banco de dados do Estudo SABE. O Estudo SABE é um estudo longitudinal de múltiplas coortes que avalia as condições de vida e saúde dos idosos (60 anos ou mais) da comunidade da área urbana do município de São Paulo. Como ilustrado na (Figura 4), a onda mais recente do Estudo SABE foi conduzida em 2015/2016 e, é composta pelas coortes A (início em 2000, n=382), B (início em 2005, n=186), C (início em 2010, n=270), e a nova coorte D (início em 2015, n=386). No presente estudo, foi conduzida análise transversal de todos participantes do Estudo SABE, onda 2015. Assim as 4 coortes foram combinadas, totalizando uma amostra igual a 1224 idosos.

Figura 4 – Desenho do Estudo Saúde, Bem-estar e Envelhecimento (Estudo SABE).

Fonte: Estudo SABE.

A00: início do SABE no ano 2000 (coorte A). B06: segunda onda do SABE no ano 2006, início da coorte B. C10: terceira onda do SABE no ano 2010, início da coorte C. D15: quarta onda do SABE no ano 2015, início da coorte D.

4.2.1.1. Contexto do Estudo Saúde, Bem-estar e Envelhecimento (SABE)

O Estudo SABE nasceu dentro de um contexto de acelerado crescimento da população idosa na América Latina e Caribe.⁴⁰ Os idosos que compõe a população do Estudo SABE

foram beneficiados por grandes melhorias na sobrevivência, principalmente durante a infância. Além de avanços da tecnologia médica após a Segunda Guerra Mundial.⁴⁰

O Estudo SABE iniciou-se como parte de uma pesquisa multicêntrica coordenada pela Organização Pan-Americana de Saúde com objetivo de coletar informações sobre as condições de vida e saúde dos idosos dos centros urbanos de sete cidades da América Latina e Caribe (Bridgetown, Buenos Aires, Havana, México, Montevideu, Santiago e São Paulo).^{39,40,75,137} Nesse momento o objetivo do estudo foi prover conhecimento e indicadores sobre a população idosa destas regiões.^{39,75}

O Estudo SABE é único pois, trata-se de uma das primeiras pesquisas a coletar sistematicamente informações sobre as condições de vida dos idosos provenientes de um contexto institucional e econômico desfavorável.^{39,75} Diferentemente de estudos conduzidos com idosos em regiões desenvolvidas, a região do Estudo SABE passou por um processo de envelhecimento pelo menos duas vezes mais elevada, sem precedentes, num ambiente com limitado acesso a serviços de saúde, grandes desigualdades sociais e econômicas.⁴⁰ Fato este que contrasta com regiões mais desenvolvidas, que passaram pelo processo de envelhecimento após a sociedade ter alcançado altos padrões de vida e com reconhecida demanda por serviços de saúde.⁴⁰

Vale ressaltar que neste primeiro momento, o Estudo SABE recebeu apoio de diversas instituições internacionais como Comissão Econômica para América Latina e o Caribe, o Fundo de População das Nações Unidas, o Programa de Envelhecimento das Nações Unidas, a Organização Internacional do Trabalho e o Banco Interamericano de Desenvolvimento. No Brasil recebeu suporte da Universidade de São Paulo, FAPESP e Ministério da Saúde.⁴⁰

4.2.1.2. Amostra e desenho do Estudo SABE

O Estudo SABE é um estudo de base populacional e representativa dos idosos (60 anos e mais) que vivem na área urbana do município de São Paulo.⁴⁰ A amostra final do estudo SABE em 2000 foi formada por 2143 idosos, resultado da composição de dois segmentos.⁴⁰ O primeiro segmento foi obtido por meio de sorteio – amostra probabilística – com um total de 1568 entrevistados.⁴⁰ E o segundo segmento foi composto por 575 idosos com 75 anos e mais para compensar a mortalidade nesta população e completar o número alvo de entrevistas nesta faixa etária.⁴⁰ As amostras do sexo masculino foram ajustadas para número igual ao do sexo feminino com o objetivo de compensar o excesso de mortalidade em relação a população feminina.⁴⁰

O sorteio de domicílios foi realizado por amostragem de conglomerados em dois estágios.⁴⁰ A amostra de 1568 entrevistados, primeiro estágio, foi formada pelo cadastro permanente de 72 setores censitários, disponível no Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da USP.⁴⁰ O segundo estágio foi formado pelos residentes nas proximidades dos setores sorteados, ou dentro dos limites dos distritos pertencentes aos setores selecionados, correspondendo ao acréscimo de 575 idosos para compensar as probabilidades desiguais.⁴⁰ Mais detalhes do processo de amostragem podem ser encontrados no livro do Estudo SABE, intitulado “O projeto SABE no município de São Paulo: uma abordagem inicial”, disponível em: <http://www.hygeia3.fsp.usp.br/sabe/index.php>.

O primeiro inquérito do Estudo SABE em São Paulo foi no ano de 2000, sendo constituído por uma amostra final de 5.882 domicílios visitados e 2.143 entrevistas domiciliares (coorte A00).^{39,40} Em 2006, foi decidido pela continuação do Estudo SABE no município de São Paulo. Assim, o Estudo SABE foi alterado para um estudo longitudinal e desde então, teve novos inquéritos nos anos 2006, 2010 e 2015.³⁹ A cada novo inquérito, a coorte anterior é reavaliada e novas coortes de idosos com idade entre 60 a 64 anos são incluídos na amostra, possibilitando avaliar as modificações no padrão do envelhecimento entre as diferentes gerações.³⁹ Por exemplo, no ano de 2006, 1115 idosos da coorte A00 foram reavaliados, passando a se chamar coorte A06. E, no mesmo ano de 2006 é iniciada a coorte B06 (n=298) com idosos com idade entre 60 a 64 anos (Figura 4).

Portanto, por meio de coortes transversais é possível mensurar os diferenciais de gênero e socioeconômicos relacionados ao estado de saúde, acesso e utilização de cuidados de saúde.³⁹ Com base nos dados encontrados, o Estudo SABE auxilia no planejamento adequado de políticas públicas e na prevenção de consequências negativas associadas ao processo envelhecimento nestas regiões.^{39,40,75,137,138} Além do objetivo primário de estudar as condições de vida e saúde das pessoas idosas, o Estudo SABE estimula e proporciona a interação entre a pesquisa em saúde coletiva e o estudo do envelhecimento, por meio de discussões interdisciplinares em que colaboraram epidemiologistas, demógrafos, sociólogos e geriatras.¹³⁷

Atualmente, o Estudo SABE em São Paulo é financiado pela FAPESP (processo: 14/50649-6) e coordenado pelo Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP/USP). Mais detalhes sobre o estudo estão disponíveis no livro “O projeto SABE no município de São Paulo: uma abordagem inicial”⁴⁰ e em outras publicações.^{39,75}

4.2.2. COLETA DOS DADOS

Para a realização do Estudo SABE, foi criado e validado um questionário composto pelos blocos temáticos descritos no Quadro 2.^{39,40,75} O questionário completo pode ser encontrado em <http://www.hygeia3.fsp.usp.br/sabe/>.

Quadro 2 - Seções do questionário do Estudo SABE, onda 2015 e, seções que foram usadas na presente tese.

Seção	Descrição	Seção utilizada neste estudo
A	Informações pessoais	X
B	Avaliação cognitiva	X
C	Estado de saúde	X
D	Estado funcional	
E	Medicamentos	X
F	Uso e acesso a serviços	X
G	Rede de apoio social e familiar	
H	História de trabalho e fontes de receita	X
J	Características da moradia	
K	Antropometria	
L	Flexibilidade e mobilidade	
M	Maus tratos	
N	Sobrecarga dos cuidadores	
Q	Qualidade vida	

Fonte: Estudo SABE, 2015.

A coleta de dados do Estudo SABE foi realizada com equipe treinada e uso de questionário padronizado. Os idosos são entrevistados em domicílio por entrevistadores treinados.^{40,75,137} Na impossibilidade do próprio idoso ser entrevistado (por exemplo devido a limitações cognitivas), o responsável pelo idoso é entrevistado. Detalhes da coleta de dados dos idosos do Estudo SABE podem ser encontrados em trabalhos prévios.^{39,40,75,137} Ademais, a cada inquérito, o questionário passa por um processo de revisão com inclusão e exclusão de questões cujas respostas não foram satisfatórias no primeiro inquérito.^{39,137} No presente estudo foram usadas as seções assinaladas no Quadro 2. Após a coleta de dados, as

informações dos questionários foram codificadas para o banco de dados do Estudo SABE.

4.2.3. VARIÁVEIS DO ESTUDO

4.2.3.1. Variável dependente – competição terapêutica

A variável dependente (desfecho) foi definida como a presença de CT. De acordo com estudos prévios,¹⁵⁻¹⁷ entende-se CT como uma interação entre medicamento e doença em que o tratamento (medicamento que compete) adequado para uma condição de saúde (doença índice) pode afetar negativamente (competir com) outra condição de saúde coexistente (doença que compete).¹⁵⁻¹⁷ Doença índice é aquela em que o medicamento que compete está indicado. Doença que compete é aquela que coexiste com a doença índice e pode sofrer um efeito negativo/adverso devido ao uso do medicamento indicado para doença índice. Assim, para haver CT é necessário usar um medicamento para uma doença índice que compete com outra doença coexistente (Figura 5).

Figura 5 - Esquema da relação entre doença índice, doença que compete e medicamento que compete.

Fonte: Autor.

As CTs foram identificadas a partir de GPCs de alta qualidade identificados na parte 1 dessa tese (itens 5 e 6). Foi considerada CT toda recomendação de cautela ou contraindicação de uso de um medicamento quando em presença de uma outra doença coexistente. Por exemplo, definiu-se como CT quando o GPC para hipertensão (doença índice) apresentou uma recomendação de cautela ou contraindicação de uso betabloqueador (medicamento que compete) em indivíduos com doença pulmonar (doença que compete).^{139,140} Foram selecionadas aquelas CTs entre as DCNTs elencadas dos guias de alta qualidade. No Apêndice A estão listadas as CTs consideradas neste estudo.

Devido ao formato do questionário usado no Estudo SABE, algumas das DCNTs elencadas foram agrupadas. As doenças cardiovasculares, pulmonares e osteoartrite elencadas foram agrupadas como apresentadas no Quadro 3. Também no Quadro 3 é apresentado a comparação entre as DCNTs listadas e aquelas buscadas no banco do Estudo SABE. Com objetivo de simplificar o relato dos achados, as variáveis de DCNTs foram reportadas como descrito no Quadro 3.

Quadro 3 - Comparação entre as DCNTs elencadas dos GPCs com as que foram reportadas no Estudo SABE e, descrição do nome da variável reportada no presente estudo.

Doenças listadas dos GPCs	Doença reportada no Estudo SABE	Nome da DCNT usada na tese
Hipertensão arterial sistêmica	Hipertensão	Hipertensão
Diabetes mellitus tipo 2	Diabetes	Diabetes
Asma e DPOC	Doença crônica do pulmão	Doença pulmonar
Doença coronariana, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, hipercolesterolemia	Doença no coração, arritmia, angina, insuficiência cardíaca, infarto, doença congestiva, colesterol alto	Doença cardiovascular
Osteoartrite	Doença articular, artrite, osteoartrose e reumatismo	Doença osteoarticular
Depressão	Depressão	Depressão
Osteoporose	Osteoporose	Osteoporose
Demência	Doença de Alzheimer	Doença de Alzheimer
DRGE	Sem questão específica no questionário do Estudo SABE	DRGE
HPB	Sem questão específica no questionário do Estudo SABE	HPB

Fonte: Autor.

DCNTs: doenças crônicas não transmissíveis. DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica. DRGE: doença do refluxo gastroesofágico. GPCs: guias de prática clínica. HPB: hiperplasia prostática benigna.

A seção C do questionário do Estudo SABE foi usada para definir a presença das DCNTs (Quadro 4). Para detectar as DCNTs elencadas DRGE, HPB e hipercolesterolemia, foi utilizada a questão “C.13 O(a) Sr(a) sente ALGUM OUTRO DESCONFORTO OU MAL ESTAR ou tem ALGUMA OUTRA DOENÇA que o(a) incomoda ou interfere no seu dia-a-dia e QUE NÃO FOI CITADO até agora?”. Foi necessária esta abordagem pois o questionário do Estudo SABE não tem questões específicas para estas doenças.

A partir da seção C também foi definida a variável multimorbidade: presença de 2 ou mais das DCNTs elencadas. Multimorbidade foi codificada como dicotômica em que 0 significa ausência e 1 presença de multimorbidade.

Os medicamentos e classes terapêuticas que competem foram identificados a partir da seção E do questionário (Quadro 4). Todos os medicamentos foram codificados de acordo com a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) da Organização Mundial da Saúde.¹⁴¹ Detalhes do método para codificação dos medicamentos para ATC estão no Apêndice B. Terapias alternativas ou complementares (exemplo chás, homeopatia, fitoterápicos), vitaminas, suplementos minerais e alimentares não foram considerados neste estudo.

Quadro 4 – Variáveis selecionadas do Estudo SABE para identificação da presença das DCNTs elencadas e medicamentos usados pelos idosos.

Seção do questionário	Questão	Descrição	Codificação e categorização
C – Estado de Saúde	c.4	Alguma vez um médico ou enfermeira lhe disse que o(a) Sr(a) tem pressão sanguínea alta, quer dizer, HIPERTENSÃO?	0 = ausência 1 = presença
	c.5	Alguma vez um médico ou enfermeira lhe disse que o(a) Sr(a) tem DIABETES, quer dizer, níveis altos de açúcar no sangue?	
	c.71	Alguma vez um médico ou enfermeira lhe disse que tem ALGUMA DOENÇA CRÔNICA DO PULMÃO?	

Continua

Conclusão

Seção do questionário	Questão	Descrição	Codificação e categorização
C – Estado de Saúde	c.81	Alguma vez um médico ou enfermeira lhe disse que o(a) Sr(a) tem ALGUM PROBLEMA ou DOENÇA NO CORAÇÃO, como doença congestiva, doença coronariana ou infarto (ataque do coração)?	0 = ausência 1 = presença
	c.10	Alguma vez um médico ou enfermeira disse que o(a) Sr(a). tem alguma DOENÇA ARTICULAR (nas articulações ou juntas) tais como: artrite, reumatismo, artrose?	
	c.20b2	Alguma vez um médico ou enfermeira lhe disse que tem DEPRESSÃO?	
	c.11e	Alguma vez um médico ou enfermeira disse que o(a) Sr.(a) tem OSTEOPOROSE (osso fraco)?	
	c.20f	Alguma vez um médico ou enfermeira lhe disse que o(a) Sr.(a) tem doença de Alzheimer?	
E – Medicamentos	e.0201 – e.0218	O(A) Sr(a) poderia me dizer o nome dos medicamentos (remédios) que está tomando (usando)?	0 = ausência 1 = presença Segundo código ATC

Fonte: Estudo SABE, 2015.

ATC: *Anatomical Therapeutic Chemical*

4.2.3.2. Variáveis independentes

Variáveis independentes relacionadas às características demográficas, socioeconômicas, comportamentais e clínicas foram incluídas para a análise das características associadas a presença de CT (Quadro 5).

No Estudo SABE, a avaliação de declínio cognitivo foi realizada pela versão modificada do Mini Exame do Estado Mental (MEEM)¹⁴² por ter menor dependência do nível de escolaridade.¹⁴³ Esta versão modificada é composta por 13 itens e pontuação máxima de 19 pontos. A pontuação de 12 ou menos sugere presença de declínio cognitivo.¹⁴³

Polifarmácia foi definida como o uso de 5 ou mais medicamentos, considerando o

quinto nível do código ATC.¹⁴¹ Como apresentada na introdução, diversas definições para polifarmácia tem sido usadas na literatura.^{92,93} Para este estudo, selecionou-se o corte de 5 ou mais medicamentos por ser uma das definições mais aceitas para população idosa^{56,76,78,80,90,95–98,101–103} e tem sido associada com desfechos negativos em saúde, como dependência para atividades instrumentais de vida diária, queda, fragilidade e mortalidade.^{83,91,93,99,100}

Quadro 5 – Codificação e categorização das variáveis independentes consideradas neste estudo.

Variáveis	Codificação e categorização	Questão do SABE
Sexo	0 = masculino 1 = feminino	Início do questionário
Faixa etária*	0 = 60 a 69 anos 1 = 70 a 79 anos 2 = 80 e mais	A.1b
Arranjo domiciliar	0 = vive acompanhado 1 = vive sozinho	A.7
Anos de estudo**	0 = 9 e mais 1 = até 8 anos 2 = não estudou	A.5a, A.5b, A.6
Autopercepção de suficiência de renda	0 = suficiente 1 = não suficiente	H.30
Plano de saúde	0 = não 1 = sim	F.1b
Tabagismo (atual)	0 = não 1 = sim	C.24
Consumo de bebida alcoólica nos último 3 meses (pelo menos uma vez)	0 = não 1 = sim	C.23
Hospitalização nos últimos 12 meses (pelo menos por 1 noite)	0 = não 1 = sim	F.4a
Queda nos últimos 12 meses (pelo menos 1 queda)	0 = não 1 = sim	C.11

Continua

Conclusão

Variáveis	Codificação e categorização	Questão do SABE
Autoavaliação de saúde***	0 = muito boa ou boa 1 = regular 2 = ruim ou muito ruim	C.1
Declínio cognitivo (MEEM modificado)	0 = não (pontuação > 12) 1 = sim (pontuação ≤ 12)	B.9 filtro
Uso de medicamentos****	0 = 0 1 = 1 a 2 2 = 3 a 4 3 = 5 e mais (polifarmácia)	Seção E

Fonte: Estudo SABE, 2015.

MEEM: Mini Exame do Estado Mental

* idade foi inserida no modelo de regressão logística como variável contínua.

** anos de estudo foi inserido no modelo de regressão logística como variável dicotômica, sendo 1 = 8 e menos anos de estudo e, 0 = 9 e mais anos de estudo.

*** autoavaliação de saúde foi inserida no modelo de regressão logística como variável dicotômica, sendo 1 = a muito boa ou boa e, 0 = regular, ruim ou muito ruim.

**** polifarmácia foi inserido no modelo de regressão logística como variável dicotômica, sendo 1 = polifarmácia (uso 5 e mais medicamentos) e, 0 = uso de 4 e menos medicamentos.

4.2.4. ANÁLISE DOS DADOS

Na análise descritiva, as variáveis contínuas são apresentadas como média e erro padrão e, as categóricas como proporções (%). A distribuição das características da população é apresentada em relação ao total da população e segundo sexo, presença de multimorbidade e presença de CT. As associações entre as variáveis categóricas foram estimadas com teste de chi-quadrado de Pearson, com correção de Rao-Scott, que leva em consideração pesos amostrais para estimativas com ponderações populacionais.^{144,145}

Os medicamentos são apresentados segundo as classes terapêuticas, ou seja, quarto nível do código ATC.¹⁴¹ Por exemplo, código A02BC para inibidores da bomba de próton. As classes terapêuticas reportadas por pelo menos 5% dos idosos são apresentados em proporções (%) e intervalo de confiança (IC 95%) segundo o total da população, multimorbidade e CT.

Para a estimativa de prevalência de CT foi considerado no numerador o total de idosos

com pelo menos uma CT e, no denominador, o número total de idosos do Estudo SABE onda 2015 (n=1224). Também a prevalência de CT entre os idosos com multimorbidade é apresentada e, foi estimada considerando no numerador o total de idosos com pelo menos uma CT e, no denominador, o número total de idosos com multimorbidade. Além disso, são apresentadas as proporções (%) dos tipos de CTs mais frequentemente encontradas no Estudo SABE e tamanho estimado da população segundo o Censo de 2016.

Para a análise da associação entre polifarmácia e CT foi realizada regressão logística múltipla, sendo a variável desfecho a presença de CT. Nesta regressão foi utilizada a análise hierarquizada com as variáveis agrupadas em dois blocos ordenados de acordo com a precedência em que atuam sobre o desfecho CT. As variáveis do bloco demográfico e socioeconômico foram inseridas no modelo primeiro e compõem o modelo parcial. Em seguida foram inseridas as variáveis comportamentais e clínicas (bloco proximal) que compõem o modelo final. As variáveis do bloco distal foram mantidas no modelo final como fatores de ajuste (Figura 6).

Na regressão logística a variável idade foi incluída de forma contínua e, as variáveis polifarmácia (0 = não, 1 = sim), escolaridade (0 = 9 anos ou mais de estudos, 1 = 8 anos ou menos de estudo), e autoavaliação de saúde (0 = boa e muito boa, 1 = regular, ruim, e muito ruim) como dicotômicas.

Figura 6 - Modelo teórico de análise hierarquizada estruturado em dois blocos de variáveis para investigar as características associadas com o desfecho (competição terapêutica).

Fonte: Autor.

*polifarmácia foi selecionada como a principal variável de exposição (independente).

As análises foram estimadas considerando os pesos amostrais. Então, os resultados deste estudo estão compensados para ausência de resposta ou probabilidades desiguais e, portanto, as inferências do presente estudo podem ser extrapoladas para população idosa do município de São Paulo, de acordo com o Censo 2016.

Foi considerado como associação estatisticamente significativa entre as características e o desfecho quando $p < 0,05$. As variáveis independentes do modelo final foram testadas para multicolinearidade considerando o fator de variação de inflação, *Variance Inflation Factor*,

(VIF). Foi considerado sem multicolinearidade quando VIF menor que 4.¹⁴⁶ O programa Stata versão 13 foi utilizado para a análise dos dados. Os gráficos foram feitos no Excel.

2.1.1 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, CAAE: 61232916.7.0000.0067, Anexo A. O Estudo SABE está aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo (CAAE: 25000.024350/99-60). Os participantes ou seus responsáveis assinaram o termo de consentimento.

4.3. RESULTADOS

4.3.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO

Um total de 1224 idosos foi incluído no Estudo SABE onda 2015, representando uma população de 1.365.458 idosos do município de São Paulo. A média de idade foi igual a 70.8 (EP: 0,7) anos, e 56,2% da população eram mulheres. As características gerais dos idosos estão listadas na Tabela 1. A maioria dos idosos vivia acompanhada, somente 27,5% estudaram 9 anos e mais, quase 50% declararam renda insuficiente para cobrir com as despesas diárias, e metade dos idosos autoavaliou a saúde como regular ou ruim. Entre as DCNTs elencadas, hipertensão e doença osteoarticular foram as mais reportadas. HPB foi reportada por somente 0,25% dos homens (não listada na Tabela 1). Cerca de 40% da população relataram usar 5 ou mais medicamentos (polifarmácia).

A Tabela 1 apresenta também as características dos idosos segundo sexo. Em comparação com os homens, mais mulheres viviam sozinhas, as mulheres relataram mais quedas no último ano, tiveram pior percepção de saúde e, no geral, relataram mais DCNTs. Menos homens relataram não ter estudado e mais homens relataram ter consumido bebida alcoólica nos últimos 3 meses.

Tabela 1 - Distribuição dos idosos segundo características demográficas, socioeconômicas, comportamentais e clínica, total e segundo sexo. Estudo SABE: município de São Paulo,

2015.

		Total (%)	Mulheres (%)	Homens (%)	Valor de p
Faixa etária (anos)	60-69	54,3	54,6	45,4	0,3887
	70-79	30,5	57,1	42,9	
	80 e mais	15,3	60,2	39,8	
Arranjo domiciliar	Vive sozinho	16,0	70,7	29,3	0,0001
	Vive acompanhado	84,0	53,5	46,5	
Anos de estudo	Nenhum	8,4	65,2	34,8	0,0334
	Até 8 anos	64,2	57,0	43,0	
	9 ou mais anos	27,5	51,3	48,7	
Autopercepção de suficiência de renda	Suficiente	52,1	53,5	46,5	0,1091
	Insuficiente	47,9	59,3	40,7	
Plano de saúde	Sim	46,4	55,4	44,6	0,5862
	Não	53,6	57,0	43,0	
Tabagismo atual	Sim	13,3	50,9	49,1	0,1678
	Não	86,7	57,0	43,0	
Consumo de bebida alcoólica*	Sim	31,9	39,6	60,4	<,0001
	Não	68,2	64,0	36,0	
Hospitalização nos últimos 12 meses**	Sim	13,2	55,1	44,9	0,7767
	Não	86,8	56,5	43,5	
Queda nos últimos 12 meses***	Sim	28,8	64,9	35,1	0,0003
	Não	71,2	52,7	47,3	
Autoavaliação de saúde	Muito boa ou boa	49,2	51,9	48,1	0,038
	Regular	44,2	59,2	40,8	
	Ruim ou muito ruim	6,7	67,9	32,1	
Declínio cognitivo	Sim	13,4	58,6	41,4	0,538
	Não	86,6	55,9	44,1	
Hipertensão	Sim	66,3	60,2	39,9	0,0009
	Não	33,7	48,6	51,4	
Doença osteoarticular	Sim	37,8	74,2	25,8	<,0001
	Não	62,3	45,5	54,5	
Diabetes	Sim	28,3	56,3	43,7	0,998
	Não	71,7	56,3	43,7	

Continua

Conclusão

		Total	Mulheres	Homens	Valor de p
Doença cardiovascular	Sim	26,3	57,9	42,1	0,5261
	Não	73,7	55,6	44,4	
Osteoporose	Sim	16,2	90,8	9,2	<,0001
	Não	83,8	49,5	50,5	
Depressão	Sim	16,0	79,5	20,5	<,0001
	Não	84,0	51,7	48,3	
Doença pulmonar	Sim	8,3	62,5	37,5	0,2356
	Não	91,7	55,6	44,4	
Doença de Alzheimer	Sim	2,2	73,2	26,8	0,108
	Não	97,9	55,9	44,2	
Doença do refluxo gastroesofágico	Sim	1,7	37,8	62,2	0,1292
	Não	98,3	56,5	43,5	
Uso de medicamentos	Nenhum	14,6	53,1	46,9	0,4348
	1-2	22,1	58,9	41,1	
	3-4	23,4	59,0	41,0	
	5 ou mais	39,9	54,2	45,8	

Fonte: Estudo SABE, 2015.

Em negrito estão os valores de $p < 0,05$.

* consumo de bebida alcoólica nos últimos 3 meses.

** hospitalização nos últimos 12 meses por pelo menos 1 noite.

*** pelo menos uma queda nos últimos 12 meses.

Estatinas, inibidores da enzima de recaptação de angiotensina e inibidores da bomba de próton foram as classes de medicamentos mais relatadas (Figura 7).

Figura 7 – Proporção (%) e intervalo de confiança de 95% das classes terapêuticas reportadas por pelo menos 5% dos idosos. Estudo SABE: município de São Paulo, 2015.

Fonte: Estudo SABE, 2015.

IC 95%: intervalo de confiança de 95%. IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina.

*exclui heparina.

**dipirona e dipirona em combinação com outros medicamentos.

4.3.2. MULTIMORBIDADES

Multimorbidade (2 ou mais das DCNTs elencadas) foi reportada por 61,7% dos idosos, 23,5% reportaram somente uma das DCNTs elencadas, e 14,8% reportaram nenhuma. A Tabela 2 apresenta as características dos idosos segundo multimorbidade. Multimorbidade foi associada com ser do sexo feminino, ser mais velho, ter menos anos de estudo, autopercepção insuficiente de renda, tabagismo, consumo de bebida alcoólica, hospitalização, queda, pior autoavaliação de saúde, maioria das DCNTs elencadas e uso de mais medicamentos.

Tabela 2 - Distribuição dos idosos segundo a presença de multimorbidade*. Estudo SABE:

município de São Paulo, 2015.

		Multimorbidade (%)		Valor de p
		Sim	Não	
Sexo	Feminino	72,1	27,9	<0,0001
	Masculino	48,4	51,6	
Faixa etária (anos)	60-69	55,6	44,4	<0,0001
	70-79	66,4	33,6	
	80 e mais	74,0	26,0	
Arranjo domiciliar	Vive sozinho	68,2	31,8	0,0538
	Vive acompanhado	60,5	39,5	
Anos de estudo	Nenhum	73,0	27,0	0,0118
	Até 8 anos	62,4	37,7	
	9 ou mais anos	56,5	43,5	
Autopercepção de suficiência de renda	Suficiente	57,2	42,8	0,0034
	Insuficiente	66,2	33,9	
Plano de saúde	Sim	63,8	36,2	0,2025
	Não	59,9	40,1	
Tabagismo atual	Sim	48,1	51,9	0,0029
	Não	63,8	36,3	
Consumo de bebida alcoólica**	Sim	53,3	46,8	0,0001
	Não	65,6	34,4	
Hospitalização nos últimos 12 meses***	Sim	75,7	23,3	0,0001
	Não	59,4	40,6	
Queda nos últimos 12 meses****	Sim	67,3	32,7	0,0319
	Não	59,5	40,5	
Autoavaliação de saúde	Muito boa ou boa	46,7	53,4	<0,0001
	Regular	75,2	24,8	
	Ruim ou muito ruim	80,5	19,5	
Declínio cognitivo	Sim	65,8	34,2	0,2889
	Não	61,1	38,9	
Doença osteoarticular	Sim	90,6	9,4	<0,0001
	Não	44,8	55,2	
Diabetes	Sim	91,5	8,5	<0,0001
	Não	50,2	49,8	

Continua

Conclusão

		Multimorbidade (%)		Valor de p
		Sim	Não	
Hipertensão	Sim	79,1	20,9	<0,0001
	Não	27,7	72,3	
Doença cardiovascular	Sim	98,0	2,0	<0,0001
	Não	48,8	51,3	
Osteoporose	Sim	93,2	6,9	<0,0001
	Não	55,6	44,5	
Depressão	Sim	92,0	8,0	<0,0001
	Não	56,0	44,0	
Doença pulmonar	Sim	94,8	5,2	<0,0001
	Não	58,7	41,3	
Doença de Alzheimer	Sim	85,1	14,9	0,0059
	Não	61,2	38,8	
Doença do refluxo gastroesofágico	Sim	50,7	49,4	0,3627
	Não	61,9	38,1	
Hiperplasia prostática benigna	Sim	56,6	43,4	0,8651
	Não	61,7	38,3	
Uso de medicamentos	Nenhum	52,9	47,1	0,0027
	1-2	55,8	44,2	
	3-4	68,7	31,3	
	5 ou mais	64,1	35,9	

Fonte: Estudo SABE, 2015.

Em negrito estão os valores de $p < 0,05$.

* multimorbidade foi definida como 2 ou mais das DCNTs listadas.

** consumo de bebida alcoólica nos últimos três meses.

*** hospitalização de pelo menos 1 dia nos últimos 12 meses.

**** pelo menos uma queda nos últimos 12 meses.

As classes terapêuticas mais reportadas por pelo menos 5% dos idosos, segundo presença de multimorbidade, estão apresentadas na Figura 8. Entre estas classes terapêutica, tem-se que a maioria dos idosos apresentava multimorbidade.

Figura 8 – Proporção (%) e intervalo de confiança de 95% das classes terapêuticas reportadas por pelos menos 5% dos idosos, segundo presença de multimorbidade. Estudo SABE:

município de São Paulo, 2015.

*exclui heparina.

**dipirona e dipirona em combinação com outros medicamentos.

4.3.3. COMPETIÇÕES TERAPÊUTICAS

A prevalência de CT (pelo menos uma CT) foi de 13,2%, com 8,1% dos idosos apresentando apenas uma CT e 5,2% apresentaram 2 e mais CTs.

Dentre o total de idosos com multimorbidade, a prevalência de CT foi de 21,4%, com 13,1% apresentando uma CT e 8,4%, 2 e mais CTs.

As características dos idosos segundo a presença de CT estão descritas na Tabela 3. CT foi associada a ser do sexo feminino, consumo de bebida alcoólica, hospitalização, queda, autoavaliação de saúde, maioria das DCNTs elencadas e uso de mais medicamentos.

Tabela 3 – Distribuição dos idosos segundo a presença de competição terapêutica. Estudo SABE: município de São Paulo, 2015.

		Competição terapêutica (%)		Valor de p
		Sim	Não	
Sexo	Feminino	15,3	84,7	0,0252
	Masculino	10,6	89,5	
Faixa etária (anos)	60-69	10,8	89,2	0,0579
	70-79	15,4	84,6	
	80 e mais	17,4	82,6	
Arranjo domiciliar	Vive sozinho	12,6	87,4	0,7644
	Vive acompanhado	13,4	86,7	
Anos de estudo	Nenhum	9,6	90,5	0,106
	Até 8 anos	14,7	85,3	
	9 ou mais anos	13,9	86,2	
Autopercepção de suficiência de renda	Suficiente	11,9	88,1	0,1982
	Insuficiente	14,7	85,4	
Plano de saúde	Sim	14,0	86,0	0,4985
	Não	12,5	87,5	
Tabagismo atual	Sim	13,5	86,5	0,9338
	Não	13,2	86,8	
Consumo de bebida alcoólica*	Sim	10,2	89,8	0,034
	Não	14,6	85,4	
Hospitalização nos últimos 12 meses**	Sim	23,3	76,7	0,0008
	Não	11,7	88,3	
Queda nos últimos 12 meses***	Sim	17,9	82,1	0,0049
	Não	11,4	88,7	
Autoavaliação de saúde	Muito boa ou boa	8,8	91,2	<0,0001
	Regular	15,9	84,1	
	Ruim ou muito ruim	29,6	70,4	
Declínio cognitivo	Sim	12,6	87,4	0,7742
	Não	13,3	86,7	
Hipertensão	Sim	17,7	82,3	<0,0001
	Não	4,4	95,6	
Doença osteoarticular	Sim	21,1	79,0	<0,0001
	Não	8,7	91,4	

Continua

Conclusão

		Competição terapêutica (%)		Valor de p
		Sim	Não	
Diabetes	Sim	23,5	76,5	<0,0001
	Não	9,2	90,8	
Doença cardiovascular	Sim	29,0	71,1	<0,0001
	Não	7,6	92,4	
Osteoporose	Sim	22,0	78,0	<0,0001
	Não	11,4	88,6	
Depressão	Sim	21,7	78,3	0,0004
	Não	11,6	88,4	
Doença pulmonar	Sim	67,0	33,0	<0,0001
	Não	8,3	91,7	
Doença de Alzheimer	Sim	13,6	86,4	0,9556
	Não	13,2	86,8	
Doença do refluxo gastroesofágico	Sim	10,3	89,7	0,695
	Não	13,3	86,7	
Hiperplasia prostática benigna	Sim	56,6	43,4	0,0381
	Não	13,1	86,9	
Uso de medicamentos	Nenhum	0	100	<0,0001
	1-2	3,1	96,9	
	3-4	12,8	87,2	
	5 ou mais	23,9	76,1	

Fonte: Estudo SABE, 2015.

Em negrito estão os valores de $p < 0,05$.

* consumo de bebida alcoólica nos últimos três meses.

** hospitalização de pelo menos 1 dia nos últimos 12 meses.

*** pelo menos uma queda nos últimos 12 meses.

A Figura 9 mostra as classes terapêuticas mais relatadas entre os idosos segundo a presença de CT. Dessas classes, pirazolona (i.e. dipirona ou dipirona em combinações), inibidores seletivos da recaptação de serotonina e bisfosfonatos foram os mais reportados entre idosos com CT.

Figura 9 – Proporção (%) e intervalo de confiança de 95% das classes terapêuticas relatadas por pelo menos 5% dos idosos, segundo presença de competição terapêutica. Estudo SABE:

município de São Paulo, 2015.

Fonte: Estudo SABE, 2015.

*exclui heparina.

**dipirona e dipirona em combinação com outros medicamentos.

Na Tabela 4 é apresentada os modelos de regressão logística para o desfecho CT. Polifarmácia aumentou em quase 5 vezes a chance de CT, independente do modelo e das demais variáveis independentes. No modelo parcial temos que CT foi associada com polifarmácia e ser do sexo feminino. Após a inclusão das demais variáveis independentes (modelo final), CT foi associada com polifarmácia, hospitalização no último ano, queda no último ano e pior percepção de saúde.

O diagnóstico VIF indicou ausência de multicolinearidade entre as variáveis independentes inseridas no modelo. A média de VIF foi de 1,11 e variou entre 1,03 a 1,23.

Tabela 4 – Características associadas com competição terapêutica em idosos da comunidade. Estudo SABE: município de São Paulo, 2015.

	Modelo parcial OR _a [IC 95%]	Modelo final OR _a [IC 95%]
Polifarmácia	4,74 [3,03 – 7,43]	4,70 [3,00 – 7,36]
Sexo feminino	1,62 [1,10 – 2,38]	1,46 [0,97 – 2,20]
Idade (anos)	1,01 [0,98 – 1,03]	1,01 [0,99 – 1,03]
Mora sozinho	0,85 [0,52 – 1,38]	0,82 [0,49 – 1,37]
Escolaridade (8 anos e menos de estudo)	1,59 [0,93 – 2,71]	1,51 [0,90 – 2,54]
Autopercepção de renda insuficiente	1,24 [0,85 – 1,81]	1,11 [0,75 – 1,63]
Presença de plano de saúde	1,30 [0,84 – 1,99]	1,34 [0,85 – 2,11]
Tabagista atual		1,46 [0,81 – 2,65]
Consumo bebida alcoólica*		0,82 [0,52 – 1,27]
Hospitalização nos últimos 12 meses**		1,75 [1,07 – 2,87]
Queda nos últimos 12 meses***		1,57 [1,04 – 2,36]
Autoavaliação de saúde regular, ruim, ou muito ruim		1,92 [1,23 – 2,99]
Declínio cognitivo****		0,63 [0,37 – 1,06]

Fonte: Estudo SABE, 2015.

Em negrito estão as associações estatisticamente significativas.

OR_a: *odds ratio* ajustado (razão e chances).

* consumo de bebida alcoólica pelo menos 1 vez em três meses.

** hospitalização por pelo menos uma noite nos últimos 12 meses.

*** pelo menos uma queda nos últimos 12 meses.

**** declínio cognitivo: pontuação de 12 e menos na versão modificada do Mini Exame do Estado Mental.¹⁴³

Na Figura 10 pode-se verificar que cerca de 8% dos idosos com multimorbidade apresentaram CT com diabetes. A segunda CT mais prevalente envolveu doença osteoarticular, presente em aproximadamente 6% dos idosos com multimorbidade.

Figura 10 - Proporção (%) de tipos de competições terapêuticas apresentados por pelo menos 2% dos idosos com multimorbidade da comunidade. Estudo SABE: município de São Paulo, 2015.

Fonte: Estudo SABE, 2015.
CT: competição terapêutica.

CTs com DRGE and HPB não foi observada. Os dez tipos de CT mais prevalentes nos idosos com multimorbidade estão descritos na Tabela 5, incluindo doença índice, doença que compete e medicamentos que competem. A CT mais prevalente envolveu diabetes, doença cardiovascular e, pelo menos, um dos seguintes medicamentos: biguanidas, inibidor da enzima conversora de angiotensina ou metoprolol.

Tabela 5 – Proporção (%) e tamanho estimado da população (N) com as dez mais frequentes competições terapêuticas em idosos com multimorbidade da comunidade. Estudo SABE: município de São Paulo, 2015.

Doença índice	Doença que compete	%	População (n)*	Classe terapêutica ou medicamento que compete
Diabetes	Doença cardiovascular	6,81	57.395	59% biguanidas, 52% IECA e 2% metoprolol
Hipertensão	Doença pulmonar	5,16	43.452	60% betabloqueadores e 57% IECA
Doença osteoarticular	Hipertensão	4,54	38.247	100% AINEs

Continua

Conclusão

Doença índice	Doença que compete	%	População (n)*	Classe terapêutica ou medicamento que compete
Doença pulmonar	Hipertensão	3,93	33.083	94% β 2-agonista e 16% corticosteroide oral
Doença cardiovascular	Doença pulmonar	2,39	20.107	98% betabloqueador, 9% AINES, 6% propafenona e 11% amiodarona
Doença osteoarticular	Diabetes	1,94	16.338	100% AINEs
Diabetes	Doença pulmonar	1,76	14.857	95% biguanidas, 12% metoprolol
Doença osteoarticular	Doença cardiovascular	1,66	14.010	100% AINEs
Doença pulmonar	Diabetes	1,56	13.169	78% β 2-agonista e 30% corticosteroide oral
Doença pulmonar	Osteoporose	1,53	12.856	86% corticosteroide inalatório e 28% corticosteroide oral

Fonte: Estudo SABE, 2015.

AINES: anti-inflamatórios não esteroidais. DCNTs: doenças crônicas não transmissíveis. IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina.

* tamanho estimado da população com base no Censo 2016.

4.4. DISCUSSÃO

4.4.1. PRINCIPAIS ACHADOS

Este estudo transversal usou o banco de dados do Estudo SABE, representativo dos idosos (60 anos e mais) da área urbana do município de São Paulo, população total de 1.365.458 segundo o Censo 2016. A prevalência de CT na população estudada foi de 13%, ou seja, aproximadamente 180 mil idosos do município de São Paulo apresentaram pelo menos uma CT. Nota-se que polifarmácia aumentou a chance de CT em 4,7 vezes e, que CT também foi associada com pior autoavaliação de saúde e, relato de hospitalização e queda no último ano.

A prevalência de multimorbidade também foi alta, com mais da metade dos idosos com 2 ou mais das DCNTs elencadas, representando uma população de mais de 800 mil idosos do município de São Paulo. Ainda, observou-se uma alta prevalência de polifarmácia (40%) e de DCNTs, sendo hipertensão a mais reportada pela população (66,3%), seguida de doença osteoarticular (37,8%). A classe terapêutica mais reportada foi estatina (28,1%). Aproximadamente um em cada cinco idosos também reportaram uso de: IECA, inibidores da bomba de próton, antagonistas do receptor da angiotensina II, diuréticos tiazídicos e biguanidas.

4.4.2. COMPARAÇÃO COM A LITERATURA

Em estudo de base nacional, Lorgunpai et al. (2014) encontraram uma prevalência de CT maior que observado nesta tese.¹⁵ Os autores estimaram que 23% dos idosos da comunidade dos Estados Unidos apresentaram pelo menos uma CT.¹⁵ Vários fatores podem explicar porque a prevalência de CT no Estudo SABE foi menor. Lorgunpai et al. incluíram idosos com 65 anos e mais.¹⁵ A proporção de idosos com 80 anos e mais no estudo SABE foi de 15%, enquanto que no estudo de Lorgunpai et al., foi de 34%.¹⁵ Com o avanço da idade há também um aumento na prevalência de multimorbidade e na prevalência de polifarmácia,^{31,52,77,147} o que por sua vez aumenta a chance de CT.¹⁶ Como mostrado no presente estudo, polifarmácia foi fortemente associada à CT e, 55,6% dos idosos com menos de 70 anos apresentaram multimorbidade, enquanto 74% dos com 80 e mais apresentaram multimorbidade. Ainda, outra explicação é o fato de Lorgunpai et al. terem encontrado CTs

que não foram observadas no estudo SABE. Por exemplo, os autores estimaram que 22% e 4% dos idosos dos Estados Unidos apresentaram alguma CT envolvendo DRGE ou HPB, respectivamente.¹⁶ Enquanto que no Estudo SABE, não foram encontradas CT com estas doenças, o que pode estar relacionado ao formato do questionário do Estudo SABE. Este questionário não contempla perguntas específicas para estas doenças, o que subestimou a prevalência das mesmas na população. De fato, no estudo de Lorgunpai et al. (2014), 21% dos idosos tinham DRGE e 11% HPB. Ressalta-se que, em estudo populacional conduzido no sul do Brasil, aproximadamente 40% dos idosos relataram DRGE,¹⁴⁸ enquanto que no Estudo SABE somente 1,7% dos idosos autorreferiram DRGE. Em relação a prevalência de HPB autorreferida, também observamos uma prevalência muito baixa no Estudo SABE. Outros estudos populacionais observaram uma prevalência de HPB entre 5 a 60%, dependendo da faixa etária.^{66,149}

Em relação as características associadas com CT, a comparação com trabalhos prévios é limitada pois, este é o primeiro estudo a estimar as características associadas à CT em idosos da comunidade. O presente estudo agrega a literatura evidenciando associações entre polifarmácia, hospitalização, queda e pior percepção de saúde com presença de CT.

Polifarmácia e o uso não racional de medicamentos tem sido associados a diversos desfechos negativos em saúde, especialmente na população idosa. Por exemplo estudos tem mostrado que polifarmácia está associada à eventos adversos a medicamentos, interações medicamentosas, uso inapropriado de medicamentos, pior percepção de saúde, síndrome da fragilidade, incapacidade funcional, queda e mortalidade.^{56,76,77,90,91,99,100,150–152}

Hospitalização e pior percepção da saúde também foram associadas à CT. Pessoas com piores condições de saúde e/ou multimorbidade tem maior chance de necessitarem de hospitalizações recorrentes e, conseqüentemente tendem a relatar uma pior percepção de saúde. De fato, estudo recente observou que a presença de multimorbidade em idosos da comunidade aumenta em quase 18% a chance de hospitalização.⁵⁸ E, em estudo conduzido com idosos da comunidade de Florianópolis (EpiFloripa) foi observado que autopercepção positiva da saúde (boa e muito boa) estava associada a menor número de doenças reportadas.¹⁵³ Ainda, outro estudo de base populacional de idosos dos Estados Unidos encontrou que percepção positiva de saúde reduz o risco de primeira hospitalização decorrente de qualquer causa em cerca de 20% e, em 13% para uma segunda hospitalização.¹⁵⁴

Outro resultado interessante observado no estudo foi a associação entre queda e CT. O risco de queda e como preveni-las em idosos é um tema extremamente discutido e relevante

pois impacta diretamente na qualidade de vida dos idosos e nos custos em saúde.^{155,156} Estima-se que entre 28 a 35% dos idosos caiam por ano no mundo e, estes números aumentam conforme a idade aumenta.¹⁵⁵ De acordo com a prevalência mundial, no presente estudo a prevalência de pelo menos uma queda no último ano foi de 28,8%. Em ondas anteriores do Estudo SABE também foram estimadas prevalência de queda similares, 28,6% na onda 2000⁷⁵ e, 31,6% na onda 2006.¹⁵⁷ Multimorbidade também tem sido associada com quedas em idosos.^{158,159} Na população estudada foi observada uma maior prevalência de idosos com multimorbidade entre aqueles que reportaram queda no último ano e, foi estimado que queda aumentou em 57% a chance de CT. No entanto, por ser tratar de um estudo transversal a causalidade entre queda e CT não pode ser inferida. Portanto, estudos longitudinais devem confirmar se queda aumenta a chance de CT ou vice-versa.

Quanto aos tipos de CTs mais encontradas, foi observado que os medicamentos frequentemente reportados pela população estavam envolvidos em CT, como por exemplo biguanidas e betabloqueadores. A CT mais prevalente observada foi entre biguanidas (i.e. metformina) usadas na presença de diabetes (doença índice) e doença cardiovascular (doença que compete). Apesar da acidose láctica associada a metformina ser uma reação adversa rara,^{160–162} três GPCs de alta qualidade recomendaram o uso com cautela ou contraindicaram o uso de metformina em indivíduos com doença cardiovascular ou doença pulmonar devido ao risco aumentado de acidose láctica fatal nessa população.^{163–165} A acidose láctica é caracterizada por um aumento anormal no lactato sérico. Acredita-se que a metformina possa causar acidose láctica por meio da redução da gliconeogênese da alanina e do piruvato, resultando em aumento adicional de lactato sérico.^{162,166} Dependendo de quão alta é a elevação do lactato, pode ocorrer redução do pH sanguíneo, alterando a hemodinâmica e, em alguns casos, levar a morte. Assim, a metformina deve ser evitada ou usada com cautela em pacientes com doenças que geram um excesso de produção de lactato decorrente do processo de hipoperfusão e hipóxia dos tecidos, como nas cardiovasculares (e.g. insuficiência cardíaca) e pulmonares (e.g. DPOC).^{162,167,168}

Como também relatado por Lorgunpai et al.¹⁵ nós observamos entre as CTs mais prevalentes: o uso de betabloqueador na presença de hipertensão ou doença cardiovascular (doenças índices) e doença pulmonar (doença que compete);^{139,140} e o uso de β_2 -agonista na presença de doença pulmonar (doença índice) e hipertensão (doença que compete).^{169,170} Dados da literatura são controversos em relação ao impacto dos betabloqueadores na função pulmonar de indivíduos com doenças pulmonares.¹⁷¹ Estudos mostram que os betabloqueadores tem o potencial de induzir broncoespasmo e piorar a função pulmonar em

indivíduos com asma ou DPOC.¹⁷² De fato, estudos observaram maior risco de exacerbação de sintomas e maior taxa de hospitalização em pacientes com asma ou DPOC e em uso de betabloqueadores em comparação com aqueles sem uso de betabloqueadores.^{173,174} Então, devido ao risco de exacerbação dos sintomas e piora da função pulmonar, GPCs contraindicam ou recomendam o uso com cautela de betabloqueadores em indivíduos com doenças pulmonares crônicas.^{139,140} Já os β 2-agonista tem o potencial de causar reações cardiovasculares como o aumento da pressão arterial.^{175,176} Em estudo com pacientes diagnosticados com DPOC foi observada que cerca de 3% dos participantes que usaram β 2-agonista apresentaram hipertensão ou aumento da pressão arterial.¹⁷⁷ Em idosos as reações adversas destes medicamentos podem ser mais pronunciadas. Por exemplo, a pressão arterial sistólica pode sofrer mudanças de cerca de 8 a 9 mmHg.¹⁷⁸ Com isso, GPCs de alta qualidade recomendam o uso com cautela ou contraindicam o uso destes medicamentos em indivíduos com hipertensão ou outra doença cardiovascular.^{169,170,179,180}

O uso de β 2-agonista também foi observado na CT entre doença pulmonar (doença índice) e diabetes (doença que compete). Além dos efeitos adversos cardiovasculares, esta classe de medicamentos tem o potencial de causar cetoacidose por meio do aumento da glicogenólise a partir da estimulação de receptores beta no fígado.^{181–186} Com isso, dois GPCs de alta qualidade recomendam cautela no uso de β 2-agonista em indivíduos com diabetes.^{169,170} É importante destacar que cetoacidose diabética em idosos pode ser fatal. De fato, estudo conduzido nos Estados Unidos constatou um maior tempo para normalização da glicemia, mais dias de hospitalização e maior taxa de mortalidade entre pacientes idosos em comparação com jovens diagnosticados com cetoacidose diabética.¹⁸⁷

Similar com estudo prévio,¹⁵ na população estudada 4,54%, ou 38 mil idosos, reportaram hipertensão (doença que compete), doença osteoarticular (doença índice) e uso de AINEs. Ainda, em nosso estudo cerca de 2% ou 14 mil idosos reportaram o uso de AINEs na presença das doenças osteoarticular (doença índice) e cardiovascular (doença que compete). Devido a sua alta efetividade no manejo de dor e inflamação, crônica ou aguda, e, em sua maioria, serem isentos de prescrição, os AINEs estão entre os medicamentos mais usados no mundo.^{188,189} No entanto, eles estão associados a diversos tipos de reações adversas, particularmente em idosos, sendo classificados como inapropriados para uso nesta população.^{189–191} Algumas das reações comumente reportadas em idosos decorrentes do uso desses medicamentos são: eventos gastrointestinais (e.g., úlcera gástrica e perfuração gástrica), eventos cardiovasculares (e.g., edema, hipertensão, insuficiência cardíaca, infarto e eventos trombóticos) e nefrotoxicidade (e.g., retenção de sódio e redução da taxa de filtração

glomerular).^{188-190,192,193} Acredita-se que o mecanismo pelo qual os AINEs causam reações adversas está relacionado ao seu mecanismo de ação.^{189,192} Os AINEs inibem a enzima ciclooxigenase (COX), tipo 1 e 2, responsável pela produção de prostaglandinas e tromboxanos, mediadores envolvidos em diversos processos biológicos, como na inflamação e homeostasia.^{189,192} Por exemplo, a redução na produção de prostaglandinas previne a excreção de sódio e vasodilatação renal, mecanismos usados pelo rim na manutenção da pressão arterial.^{188,192,194} Além disso, os AINEs elevam os níveis séricos de aldosterona, o que também contribui na retenção de sódio e consequente edema, elevação da pressão arterial e piora do quadro de insuficiência cardíaca.^{188,192} De fato, em metanálise foi estimado um aumento de até 14 mmHg na pressão sistólica e de até 2,3 mmHg na diastólica em pessoas com hipertensão e em uso de AINEs.¹⁹⁵ Mais ainda, em modelos animais foi visto que a inibição da COX-2 estava associada a mudanças na estrutura do miocárdio, comprometimento da função sistólica, e aumento da mortalidade.¹⁹⁶ Em estudo de base populacional conduzido na Dinamarca foi observado aumento no risco de morte e hospitalização por infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca e em uso de AINEs.¹⁹³ Por exemplo, diclofenaco dobrou o risco de morte por um desses eventos cardiovasculares, celecoxibe aumentou o risco em 75% e ibuprofeno em 31%.¹⁹³ Além disso, neste estudo foi observado que os eventos adversos cardiovasculares dos AINEs são dose dependente.¹⁹³ Com isso, no intuito de reduzir o risco de alteração da pressão arterial e eventos cardiovasculares fatais, entre outras, GPCs recomendam evitar o uso de AINEs em indivíduos com hipertensão e doenças cardiovasculares.^{192,197,198}

Ainda em relação aos AINEs, destaca-se que os mesmos estavam envolvidos em mais um tipo de CT: doença osteoarticular (doença índice) com diabetes (doença que compete). AINEs estão associados a um pior controle da glicemia em indivíduos com diabetes e aumento nos valores de hemoglobina glicada.^{199,200} Além disso, como discutido no parágrafo anterior, os AINEs podem causar nefrotoxicidade, especialmente em idosos.²⁰¹ Somado a isso, tem-se que pacientes com diabetes apresentam um risco elevado de desenvolver insuficiência renal crônica devido as complicações micro e macrovasculares.²⁰² Estima-se que mais de um quarto dos indivíduos com diabetes tem insuficiência renal.²⁰³⁻²⁰⁵ Em idosos com diabetes a prevalência de insuficiência renal pode chegar a aproximadamente 50%.^{206,207} Com isso, GPCs tem recomendado o uso com cautela destes AINEs em indivíduos com diabetes.^{197,198}

Entre as CT mais observadas na população estudada, há, ainda, a combinação de doença pulmonar (doença índice), osteoporose (doença que compete) e corticosteroide (medicamento que compete). O uso crônico de corticosteroide está associado a redução na

densidade óssea, alteração da qualidade do osso, aumento na taxa de quedas e fraturas.²⁰⁸ Esses medicamentos suprimem a formação do osso por diversos mecanismos, como por exemplo, prejudicando a replicação e induzindo a apoptose de osteoblastos e osteócitos maduros.²⁰⁹ Estima-se que a prevalência de fratura é de 30 a 50% em indivíduos que usam cronicamente corticosteroide.^{208,210} Em vista desse efeito adverso, GPCs de alta qualidade tem recomendado o monitoramento da densidade óssea, o uso com cautela ou até mesmo contraindicado o uso de corticosteroide em indivíduos com osteoporose.^{169,211–216}

Como esperado, as DCNTs mais prevalentes foram hipertensão, doenças osteoarticulares, diabetes e cardiovasculares. De fato, estas doenças estão entre as mais comumente reportadas por idosos da comunidade.^{38,53,54} Em relação a multimorbidade, observou-se que 3 em cada 5 idosos do município de São Paulo apresentou multimorbidade. A prevalência de multimorbidade variou entre 55-98%, dependendo da definição de multimorbidade usada e das condições de saúde e socioeconômicas da população incluída.³¹ É interessante notar que os idosos com multimorbidade também percebem pior a saúde, tem menos anos de estudo e consideram a renda como insuficiente. Outros estudos também encontraram achados similares ao nosso.³¹ Por exemplo, em estudo conduzido no Sul do Brasil foi estimada uma maior prevalência de multimorbidade em idosos com menor classe social.³⁸ Assim, estes idosos necessitam de uma maior assistência do sistema público de saúde. Sabendo que multimorbidade está associada com pior qualidade de vida, hospitalizações, piora funcional e da condição de saúde, o seu manejo é essencial na promoção do envelhecimento saudável.

De acordo com estudos anteriores, a prevalência de polifarmácia no presente estudo foi alta. Na população estudada, polifarmácia foi encontrada em 40% dos idosos, em 64% dos idosos com multimorbidade e em 24% dos idosos com CT. Estudo prévio conduzido com a onda 2006 do Estudo SABE estimou que 36% dos idosos reportaram polifarmácia.⁸³ Similarmente, o estudo EpiFloripa estimou uma prevalência de 32% em idosos da comunidade.⁵⁶ Diversos estudos populacionais internacionais também reportaram prevalência de polifarmácia similar a nossa. Por exemplo, 39% em estudos conduzidos com idosos da comunidade na Alemanha,²¹⁷ Itália²¹⁸ e Finlândia,²¹⁹ e 43% em idosos da comunidade na França.²²⁰

É importante destacar que entre os medicamentos mais reportados pelos idosos, a terceira classe terapêutica mais relatada foi dos inibidores da bomba de próton. Resultado que contrasta com a baixa prevalência de DRGE no Estudo SABE. Segundo o critério de Beers 2015, esta classe de medicamentos é considerada inapropriada quando usada por mais de oito

semanas em idosos sem fator de risco para sangramento ou úlcera gástrica (e.g. uso crônico de corticosteroide ou AINEs, diagnóstico de esofagite erosiva, esôfago de Barret ou hipersecreção patológica).¹⁹¹ Quando usados por um longo período, estes medicamentos estão associados ao aumento na taxa de infecção pulmonar²²¹ e gastroenteritis,²²² aumento no risco de fraturas²²³ e no risco de demência.²²⁴ Outros estudos populacionais reportaram alta prevalência e aumento do uso ao longo do tempo desses medicamentos em idosos,^{225–227} sendo usados por cerca de 50% dos idosos na Irlanda.²²⁸ No presente estudo não sabemos por quanto tempo ou qual a indicação de uso destes medicamentos. No entanto, outros estudos constataram que, na maior parte das vezes, estes medicamentos são usados de forma não racional, ou seja, são usados por idosos que não apresentam alto risco de sangramento.^{228,229}

4.4.3. IMPLICAÇÕES PARA PRÁTICA CLÍNICA

Os achados revelaram a prevalência de CT em idosos do município de São Paulo, os tipos de CT mais frequentes e características dos idosos associadas a presença de CT. Assim, os idosos em uso de 5 ou mais medicamentos, que foram hospitalizados, caíram ou apresentaram uma pior percepção da saúde, devem ser avaliados para presença de CT. Como ressaltado em outros estudos, estes achados são fundamentais para os profissionais e gestores de saúde identificarem os grupos de indivíduos com maior chance de apresentar CT e, planejarem uma farmacoterapia segura e um monitoramento adequado desses idosos.^{97,230}

Este trabalho chama a atenção para a necessidade do uso racional de medicamentos e a visão mais integral da farmacoterapia do idoso com multimorbidade. A análise de CT vai além do uso apropriado de medicamentos. Ela requer o conhecimento de todas as doenças coexistentes e medicamentos em uso num mesmo indivíduo o que vai contra o cuidado fragmentado. Portanto, este trabalho ressalta a necessidade do profissional de saúde estar atento as multimorbidades para promoção do uso racional de medicamentos. De fato, poucos prescritores estão cientes de todas as doenças coexistentes no indivíduo e levam em consideração doenças coexistentes no momento de prescrever.^{231,232}

É interessante notar que o foco da CT não é tanto nos medicamentos, mas sim nas combinações de doenças. Assim, os profissionais de saúde devem atentar para as combinações de doenças listadas no presente estudo. Vale ressaltar que a CT não caracteriza obrigatoriamente uma contraindicação da farmacoterapia, mas sim, aponta a necessidade de uma avaliação cuidadosa da prescrição e, quando possível a troca por uma alternativa

terapêutica mais segura. O cuidado do idoso com multimorbidade é complexo e exige uma avaliação cuidadosa do seu histórico médico e social e, o risco e benefício da farmacoterapia precisam ser considerados. Quando não há alternativa terapêutica, é importante que o profissional de saúde esteja atento a CT e monitore o idoso para possíveis complicações na doença índice. Por exemplo, a acidose láctica decorrente da CT diabetes, doença cardiovascular e metformina pode ser rara, porém fatal. Já a CT entre doença pulmonar, hipertensão e β 2-agonista pode ser mais comum porém, menos grave. Portanto, cabe ao profissional de saúde avaliar de forma cautelosa a farmacoterapia em idosos com multimorbidade e levar em consideração as possibilidades de terapia não farmacológica, troca de medicamento, considerando o preço, disponibilidade no sistema de saúde, posologia e adesão ao tratamento.

Devido ao desenho do estudo não foi avaliado se as CTs de fato ocorreram. Contudo, é relevante que o profissional de saúde tenha em mente que certas combinações de doenças e medicamentos podem levar a desfechos negativos, mesmo quando os medicamentos são apropriados para uma das doenças coexistentes. Por exemplo, um idoso com diabetes e doença osteoarticular pode ter sua glicemia não controlada decorrente do tratamento para doença osteoarticular. Ou, um paciente com doença pulmonar pode sofrer uma exacerbação dos sintomas devido ao tratamento da hipertensão ou da doença cardiovascular coexistente. Portanto, é essencial que os idosos com multimorbidade tenham sua farmacoterapia checada cuidadosamente para potenciais CT.

4.4.4. LIMITAÇÕES E PONTOS FORTES

O presente estudo apresenta diversos pontos fortes. Primeiro, os achados são baseados no banco do Estudo SABE. O Estudo SABE é um estudo longitudinal de múltiplas coortes com amostra representativa dos idosos do município de São Paulo. Assim, os resultados aqui apresentados podem ser extrapolados para a população idosa do município de São Paulo. Além disso, até o momento, este é o primeiro estudo a estimar as características associadas a CT. Estudos anteriores estimaram a prevalência de CT em idosos¹⁵ ou avaliaram somente a interação entre medicamento e doença.^{150,233–236} No contexto da saúde do idoso em que a maioria apresenta multimorbidade, é interessante que o foco esteja nas doenças coexistentes. Assim, no presente estudos nós partimos das associações de duas doenças para então verificar os medicamentos em uso pelo indivíduo, identificando assim as CTs.

Outro ponto forte deste estudo é o método rigoroso para identificação das CT. Só foram consideradas CTs aquelas baseadas em GPCs de alta qualidade, ou seja, baseada nos melhores documentos, desenvolvidos por equipe multidisciplinar, que sintetizam a evidência científica em recomendações para os profissionais de saúde.

Ainda, no presente estudo foi considerado todos os medicamentos em uso pelos idosos, incluindo os medicamentos isentos de prescrição. Trabalho anterior sobre CT em idosos da comunidade incluiu somente medicamentos prescritos.¹⁵ No Brasil, sabe-se que uma parcela importante da população idosa se automedica, e que automedicação está associada ao aumento da mortalidade.⁸⁰ Assim é essencial que todos os medicamentos em uso pelos idosos sejam levados em consideração e analisados.

Este estudo apresenta também limitações. Primeiramente, o presente trabalho é um estudo transversal. Assim, a relação causal entre as características associadas à CT não pode ser inferida. Trabalhos longitudinais devem confirmar as associações evidenciadas aqui.

Algumas limitações deste estudo podem ter levado a uma subestimação da prevalência de CT em idosos da comunidade. O método para identificação das DCNTs na população estudada é por meio de questionário já com uma lista predefinida de doenças, ou seja, as doenças são autorreferidas. Devido a facilidade, baixo custo e não necessidade de técnico capacitado, a maioria dos estudos epidemiológicos usam este método para identificar as doenças presentes na população.^{7,31} No entanto, estudos tem mostrado que este método subestima a prevalência real de doenças na população.^{237,238} Além disso, no presente estudo incluímos somente as DCNTs previamente elencadas. Ou seja, outras DCNTs presentes nos idosos não foram consideradas na análise de CT. Ainda, não levamos em consideração a combinação de 3 ou mais doenças ou outra fonte de informação para identificar CTs. No entanto, as DCNTs mais prevalentes na população idosa com multimorbidade foram consideradas. Ainda, esta limitação não prejudicou a estimativa de multimorbidade que corrobora estudos prévios, incluindo estudo conduzido com banco do Estudo SABE onda 2010.^{7,31,239}

Finalmente, não fez parte do escopo deste estudo avaliar desfechos negativos em saúde associados a CT. Nosso objetivo foi identificar a prevalência de CT em idosos da comunidade e as características associadas à CT.

É importante que trabalhos futuros verifiquem a associação de CT com desfechos relevantes na saúde do idoso como, morte, qualidade de vida, síndrome da fragilidade e independência para realizar as atividades básicas e instrumentais de vida diária.

4.5. CONCLUSÃO

Aproximadamente 1 em cada 8 idosos apresenta pelo menos uma CT no município de São Paulo. Idosos em uso de 5 ou mais medicamentos, que foram hospitalizados ou caíram no último ano e com pior percepção de saúde tem maior chance de apresentar CT.

5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS GUIAS DE PRÁTICA CLÍNICA

Esta parte da tese traz os resultados da avaliação da qualidade de GPCs. Esta análise da qualidade foi separada em GPCs brasileiros e internacionais. A avaliação da qualidade de GPCs foi realizada no intuito de identificar guias de alta qualidade e, então usá-los como base para definição das CTs.

Os resultados apresentados aqui foram publicados anteriormente. A avaliação da qualidade de guias brasileiros gerou duas publicações: Apêndice C e D. A avaliação da qualidade de guias internacionais também gerou duas publicações: uma sobre o método do estudo (Apêndice E) e outra está aceita para publicação em revista internacional.

5.1. INTRODUÇÃO

As DCNTs são consideradas importantes problemas de saúde pública, pois são responsáveis por cerca de 38 milhões de mortes no mundo a cada ano. Sendo que destas, 28 milhões ocorrem em países de baixa e média renda.^{46–48}

Os guias de prática clínica de alta qualidade (GPCs) são fundamentais para melhorar o gerenciamento da saúde, pois são ferramentas especiais que traduzem as descobertas da pesquisa científica, fornecem recomendações explícitas e apoiam a tomada de decisões baseadas em evidências.^{240,241} A implementação de GPCs é essencial para melhorar o controle das DCNTs e a qualidade de vida dos pacientes, bem como otimizar a utilização de medicamentos e os recursos de saúde.^{242–244} No entanto, vários estudos identificaram GPCs que possuem baixa a moderada qualidade, o que reduz a confiabilidade de tais medidas entre profissionais e gestores de saúde.^{23,25,245–252}

Diversas ferramentas foram desenvolvidas em todo o mundo para avaliar a qualidade da GPCs.^{253,254} Por exemplo, o instrumento *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation instrument*²⁵⁵ versão II (AGREE-II), publicado em 2009, tem sido amplamente utilizado, validado em vários idiomas e abrange informações essenciais para avaliação abrangente de GPCs.^{253,254} Diversos estudos em todo o mundo foram realizados para avaliar a qualidade da

GPCs usando o AGREE-II;^{23,25,245,246,251,252,256–259} no entanto, muito pouco se sabe sobre a qualidade da GPCs em países de baixa renda.²³

No Brasil, os medicamentos dispensados pelo SUS na atenção primária são selecionados e dispensados pelos municípios.²⁶⁰ Idealmente, todos os medicamentos incluídos no SUS devem ser incorporados em conjunto com um guia de prática clínica (GPCs) para auxiliar os profissionais de saúde. No entanto, os municípios não dispõem dos recursos necessários para desenvolver ou adaptar os GPCs,^{261,262} e o Comitê Nacional de Incorporação de Tecnologia (CONITEC) não consegue atender à demanda nacional. Consequentemente, os profissionais de saúde seguem as GPCs publicadas por diferentes instituições de saúde, e isto levanta preocupações sobre a qualidade dos GPCs disponíveis.

Outras instituições de saúde brasileiras, governamentais ou não-governamentais, como sociedades de especialidades, tem preparando e publicando GPCs há muitos anos. O Departamento de Atenção Básica (DAB) do Ministério da Saúde publica os “Cadernos de Atenção Primária”, no entanto, eles não estão listados nos sites do Ministério da Saúde ou CONITEC. A Associação Médica Brasileira (AMB) desenvolveu o “Projeto Diretrizes”, que estabelece condutas médicas para diagnosticar e tratar diversas doenças.²⁶³ As sociedades médicas como a Sociedade Brasileira de Cardiologia e a Sociedade Brasileira de Pneumologia também elaboram e publicam GPCs.^{264,265} No entanto, preocupações foram relatadas em relação à qualidade dos GPCs brasileiros.^{21,266} Dois estudos avaliaram a qualidade da GPCs no Brasil,^{252,267} mas nenhum deles avaliou criticamente as GPCs para qualidade do tratamento de DCNTs no contexto brasileiro. Portanto, o presente estudo avaliou o rigor metodológico e a transparência dos GPCs brasileiros com recomendações farmacológicas para as DCNTs mais prevalentes. Além disso, visando melhorar o desenvolvimento de GPCs com alta qualidade no Brasil, nós comparamos a qualidade metodológica e transparência entre as GPCs da CONITEC e as de outras instituições elaboradas de GPCs no Brasil.

5.2. MÉTODOS

5.2.1. DESENHO DE ESTUDO

Trata-se de uma revisão sistemática e avaliação da qualidade metodológica e transparência de GPCs para o tratamento de doenças crônicas na atenção primária (Figura 11).

Este estudo está registrado na base para revisão sistemática PROSPERO, protocolo CRD42015027219. Esta revisão sistemática segue as recomendações do PRISMA.²⁶⁸

Figura 11 - Desenho do estudo de revisão sistemática e avaliação da qualidade de guias de prática clínica brasileiros para tratamento farmacológico de DCNTs comuns na atenção primária.

Fonte: Autor.

AGREE-II: instrumento para avaliação da qualidade metodológica e transparência de guias de prática clínica. Em inglês: *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*.

DCNT: doenças crônicas não transmissíveis.

A figura representada na classificação geral é apresentada mais adiante no texto. Está figura descreve o racional para classificação geral dos guias de prática clínica baseado nas notas dos domínios do AGREE-II.

*National Guideline Clearinghouse, Google e Ministério da Saúde do Brasil.

5.2.2. BUSCA NA LITERATURA

Com discutido no Método Geral, nós elencamos as DCNTs mais comuns em idosos da comunidade e indivíduos com multimorbidade assistidos na atenção primária a partir de dados da literatura.^{7,15,30–38} As DCNTs elencadas foram: asma, fibrilação atrial, hiperplasia prostática benigna, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência cardíaca, doença coronariana, demência, depressão, diabetes, doença de refluxo gastroesofágico, hipercolesterolemia, hipertensão, osteoartrite e osteoporose. Nós também incluímos GPCs para artrite reumatoide e doença de Alzheimer, dada a sua alta relevância para adultos idosos.

Foi conduzida uma busca abrangente da literatura em 30 de outubro de 2015, nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via PubMed), LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde) e Cochrane Library (via CENTRAL). A busca também foi realizada na base específica de guias de prática clínica (GPCs) *National Guideline Clearinghouse* (9 de setembro de 2015), no Google (9 de setembro de 2015), e no site do Ministério da Saúde do Brasil (31 de outubro de 2015). Examinamos os sites de sociedades médicas e do Ministério da Saúde do Brasil para qualquer material suplementar. A estratégia de busca completa está descrita no Apêndice F e, foi publicada e pode ser encontrada no material suplementar artigo (Apêndice C).²¹

5.2.3. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE E EXTRAÇÃO DOS DADOS

Os critérios de inclusão foram GPCs que incluíram recomendações de tratamento farmacológico. Nenhuma restrição de idioma ou ano foi aplicada. Os critérios de exclusão incluíram GPCs sem recomendações de tratamento farmacológico, com foco em um único serviço de saúde (por exemplo, protocolos de tratamento em um ambulatório particular), ou referiram-se a outras DCNTs que não as elencadas. GPC foi definido como documentos (revisão sistemática ou não) que sintetizam a literatura em recomendações práticas para os profissionais da saúde.

Dois revisores aplicaram os critérios de elegibilidade de forma independente. Primeiramente, 2 revisores avaliaram independentemente os títulos e resumos. Em seguida, os revisores analisaram independentemente o texto completo dos artigos. Finalmente, foi verificada a existência de qualquer material suplementar nos sites das sociedades médicas e

do Ministério da Saúde do Brasil. Discrepâncias em qualquer etapa foram resolvidas por meio de consenso entre os dois revisores. Quando necessário, um terceiro revisor foi incluído.

A extração de dados dos GPCs incluídos foi conduzida por um revisor, e posteriormente revisada por um outro revisor. Os dados extraídos dos GPCs incluídos foram: DCNT, ano de publicação, instituição elaboradora (Ministério da Saúde, Associação Médica Brasileira e sociedade médica), tipo de GPC (formulado ou adaptado), método de desenvolvimento (revisão sistemática ou outro), e relato de financiamento (sim e não).

5.2.4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

A avaliação da qualidade dos GPCs foi realizada independentemente por dois revisores por meio do instrumento AGREE-II.²⁶⁹ Este instrumento foi escolhido por ser uma ferramenta validada no Brasil²⁷⁰ e amplamente utilizada.^{254,255,271,272} Os revisores foram treinados no instrumento AGREE-II de acordo com o descrito em Molino et al., 2016.²¹

AGREE-II é composto por 23 itens (Quadro 6), que são agrupados em 6 domínios, bem como 2 itens de avaliação global que permitem aos revisores avaliar a qualidade global do GPC e recomendar ou não sua utilização.^{255,269} Os itens são classificados em uma escala de 7 pontos: 1 (discordo totalmente; não existe informação relevante ou o conceito é mal descrito) a 7 (concordo plenamente, a qualidade da informação é excelente e todos os critérios de qualidade listados no Manual do Usuário estão contemplados).^{255,269} Os revisores julgaram a qualidade geral do CPG levando em consideração todos os 23 itens de acordo com o Manual do Usuário do AGREE-II.²⁵⁵

Quadro 6 – Componentes e descrição dos domínios que formam o instrumento AGREE-II.

Domínio	Descrição	Número de itens
1. Escopo e finalidade	Avalia se o objetivo geral do GPC, as questões específicas de saúde, e a população-alvo estão bem descritos	3: item 1 a 3
2. Envolvimento das partes interessadas	Avalia se o GPC foi desenvolvido pelas partes interessadas adequadas e se representa a visão dos usuários pretendidos	3: item 4 a 6
Continua		

Domínio	Descrição	Conclusão Número de itens
3. Rigor do desenvolvimento	Avalia o processo usado para coletar e sintetizar as evidências, os métodos para formular as recomendações e a atualizar o GPC	8: item 7 a 14
4. Clareza da apresentação	Avalia a linguagem, estrutura e o formato do GPC	3: item 15-17
5. Aplicabilidade	Avalia se o GPC levou em consideração os facilitadores e barreiras para a implementação, estratégias para melhorar a aplicação, bem como envolvimento de recursos para implementação das recomendações	4: item 18-21
6. Independência editorial	Avalia se a formulação das recomendações foi realizada de modo a não terem vieses devido a possíveis conflitos de interesse	2: item 22 e 23
Avaliação global	Classifica a qualidade geral da diretriz e se a mesma deve ser recomendada para o uso na prática, deve ser modificada ou não deve ser usada	NA

Fonte: Adaptado de AGREE-II.²⁶⁹

A concordância entre os revisores foi avaliada pelo coeficiente Kappa, sendo discrepante os valores inferiores a 0,4.²⁷³ Então, para GPCs discrepantes, os domínios com alta discrepância foram identificados por meio da calculadora de concordância desenvolvida pela Universidade de McMaster.²⁷⁴ Por último, os domínios com alta discrepância foram revisados novamente de forma independente.

As pontuações de cada domínio foram calculadas de acordo com o Manual do Usuário AGREE-II.²⁶⁹ Então, os escores de cada domínio foram determinados pela porcentagem total de pontuação do item com referência ao intervalo entre os escores máximo e mínimo daquele domínio em particular (Quadro 7).²⁶⁹

Quadro 7 – Método para cálculo do escore dos seis domínios que formam o instrumento AGREE-II.

Exemplo

Cada item é classificado em uma escala de 7 pontos (ou seja, 1 significa discordo totalmente e 7 significa concordo totalmente). Cada pontuação de domínio é calculada de acordo com o número de itens, como no exemplo abaixo para “Aplicabilidade” e 2 avaliadores:

	Item 18	Item 19	Item 20	Item 21	Total
Avaliador 1	5	2	3	4	14
Avaliador 2	5	1	3	3	12
Total	10	3	6	7	26

Pontuação máxima = 7 (concordo totalmente) x 4 (itens) x 2 (avaliadores) = 56

Pontuação mínima = 1 (discordo totalmente) x 4 (itens) x 2 (avaliadores) = 8

Cálculo da porcentagem de domínio:

$$\frac{\text{Pontuação obtida} - \text{pontuação mínima}}{\text{Pontuação máxima} - \text{pontuação mínima}} \times 100$$

$$\frac{26 - 8}{56 - 8} \times 100 = 37,5\%$$

Fonte: Adaptado do manual do AGREE-II.²⁶⁹

5.2.4.1. Classificação da qualidade geral dos GPCs

Após o cálculo das porcentagens dos domínios, os GPCs foram classificados conforme sua qualidade geral.²¹ Apesar de não haver um método validado para uma classificação geral,²⁶⁹ decidimos adotar uma métrica para a qualidade geral da GPCs, como mostrado na Figura 12. Priorizamos o domínio 3 (rigor de desenvolvimento) para classificar a qualidade geral, já que este domínio avalia se o método de elaboração de GPC foi rigoroso o suficiente para garantir que as informações da GPC são embasadas nas melhores evidências científicas. Outros estudos também usaram o domínio 3 como forma de classificar a qualidade geral.^{251,275,276} Em seguida, para diferenciar a qualidade das GPC em relação a outros escores de domínio, nós a dividimos em categorias alta, moderada e baixa com graduação de A para C. Assim, a qualidade geral foi dividida em 9 tipos de acordo com os escores dos domínios 3 e 2 outros domínios (Figura 12).

Figura 12 - Classificação geral de qualidade dos guias de prática clínica de acordo com as pontuações nos domínios do AGREE-II.

Fonte: Adaptado de Molino et al. 2016.²¹

5.2.5. ANÁLISE DOS DADOS

A análise descritiva das características dos GPCs é apresentada como porcentagem e número absoluto. A distribuição dos escores dos domínios é apresentada como *boxplot*, para o total de guias e segundo o ano de publicação e instituição elaboradora. A classificação da qualidade geral dos GPCs é apresentada em porcentagem em relação ao total de guias avaliados e segundo instituição elaboradora.

Como os escores dos domínios não apresentaram distribuição normal, foram usados os testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis para estimar as diferenças entre os escores segundo

o ano de publicação (<2009 ou ≥ 2009) e instituição elaboradora, respectivamente. Os tipos de instituições elaboradoras consideradas foram Ministério da Saúde (MS), Sociedades de Médicas (Soc), e Associação Médica Brasileira (AMB).

Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Os testes estatísticos foram conduzidos no software Minitab versão 8 para Windows, os boxplots foram feitos no R versão 3.3 e gráficos de barra, no Excel.

5.3. RESULTADOS

5.3.1. CARACTERÍSTICAS DOS GPCS AVALIADOS

Foram incluídos 26 GPCs brasileiros para o tratamento das DCNTs elencadas (Figura 13). Mais detalhes sobre as razões de exclusão podem ser encontradas em Molino et al. 2016.²¹

Figura 13 - Fluxograma de seleção dos guias de prática clínica a partir da busca sistemática da literatura.

Fonte: Adaptado de Molino et al. 2016.²¹

DCNT: doença crônica não transmissível. GPCs: guias de prática clínica.

A Tabela 6 mostra as características gerais dos GPCs avaliados. A maioria deles teve ano de publicação ≥ 2009 e nenhum realizou revisão sistemática da literatura, declarou explicitamente fontes de financiamento, ou alegou ser um GPC adaptado. As GPCs para manejo farmacológico de diabetes foram as mais frequentes.

Tabela 6 - Características dos GPCs avaliados (n=26).

Característica	% (N)
Ano de publicação	
2004-2008	15,4 (4)
2009-2015	84,6 (22)
Tipo de instituição elaboradora	
Ministério da Saúde	38,5 (10)

Continua

Característica	Conclusão % (N)
Associação Médica Brasileira	38,5 (10)
Sociedade médica	23,1 (6)
Conduziu revisão sistemática	0
Declarou financiamento	0
Tipo de GPC	
Adaptado	0
Elaborado	26 (100)
DCNT	
Artrite reumatoide	7,7 (2)
Asma	7,7 (2)
Depressão	3,8 (1)
Diabetes	15,4 (4)
Doença coronariana	3,8 (1)
Doença de Alzheimer	7,7 (2)
Doença pulmonar obstrutiva crônica	11,5 (3)
Doença do refluxo gastroesofágico	3,8 (1)
Fibrilação atrial	3,8 (1)
Hipercolesterolemia	7,7 (2)
Hiperplasia benigna da próstata	3,8 (1)
Hipertensão	7,7 (2)
Insuficiência cardíaca congestiva	3,8 (1)
Osteoartrite	3,8 (1)
Osteoporose	7,7 (2)

Fonte: Adaptado de Molino et al. 2016.²¹

DCNT: doença crônica não transmissível. GPC: guia de prática clínica.

5.3.2. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS GPCS USANDO O AGREE-II

Em relação a avaliação da qualidade com o instrumento AGREE-II, somente o domínio “clareza da apresentação” apresentou mediana acima de 60% e a maioria dos domínios apresentaram mediana abaixo de 30% (Figura 14).

Figura 14 - Distribuição dos escores obtidos dos GPCs avaliados (n=26) segundo os seis domínios do AGREE-II.

Fonte: Autor.

Em relação a avaliação global, somente 3 GPCs pontuaram escores acima de 60%, nenhum GPC foi recomendado sem modificação, e 77% dos GPC não foram recomendados. Apenas GPCs do Ministério da Saúde foram recomendados com modificações.

A Figura 15 mostra a classificação da qualidade geral dos GPCs. A maioria dos GPCs apresentaram baixa qualidade geral, ou seja, obtiveram escore no “rigor do desenvolvimento” (domínio 3) menor que 30%.

Figura 15 - Classificação da qualidade geral dos GPCs avaliados (n=26) de acordo com as pontuações obtidas no AGREE-II.

Fonte: Adaptado de Molino et al. 2016.²¹

5.3.3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS GPCS SEGUNDO ANO DE PUBLICAÇÃO

Aumento nos escores dos domínios foi observada quando comparados os GPCs com ano de publicação <2009 com aqueles com ano de publicação ≥ 2009 (Figura 16). No entanto, apenas as pontuações de dois domínios (“rigor de desenvolvimento” e l’careza e apresentação”) demonstraram uma melhora significativa ($p < 0,05$).

Figura 16 – Distribuição dos escores obtidos nos seis domínios do AGREE-II, segundo ano de publicação (<2009 *versus* ≥ 2009).

Fonte: Adaptado de Molino et al. 2016.²¹

(*) Foi observado significância estatística para “rigor do desenvolvimento” ($p = 0,03$) e “clareza e apresentação” ($p = 0,01$).

5.3.4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS GPCS SEGUNDO INSTITUIÇÃO ELABORADORA

Exceto pelo domínio “clareza da apresentação” e “independência editorial”, os GPCs do Ministério da Saúde obtiveram pontuações mais altas em todos os outros domínios quando comparados a outras instituições elaboradas. Sociedades médicas produziram GPCs com maior escores no domínio “clareza da apresentação” (Figura 17).

Figura 17 - Distribuição dos escores obtidos nos seis domínios do AGREE-II, segundo instituição elaboradora.

Fonte: Adaptado de Molino et al (no prelo).²²

AMB: Associação Médica Brasileira (n=10). MS: Ministério da Saúde (n=6). Soc: Sociedades Médica (n=10).

(*) Foi observado significância estatística para todos domínios exceto “independência editorial”.

Na classificação geral dos GPC, 100% (6/6) GPCs do Ministério da Saúde apresentaram qualidade moderada. Enquanto que somente 10% e 30% dos GPCs da Associação Médica Brasileira e sociedades médica, respectivamente, apresentaram qualidade moderada (Figura 18).

Figura 18 - Classificação da qualidade geral dos GPCs avaliados (n=26) segundo instituição elaboradora.

Fonte: Adaptado de Molino et al.²²

5.4. DISCUSSÃO

Foi realizada uma busca sistemática dos GPCs brasileiros para o tratamento das DCNTs mais prevalentes na atenção primária. A maioria dos GPCs foi publicada a partir de 2009, nenhuma era de alta qualidade e a maioria não foi recomendada pelos revisores. O domínio com maior pontuação foi “clareza da apresentação”.

Em geral, a maioria dos GPCs pontuaram menos de 30% no domínio “rigor do desenvolvimento”. Este domínio avalia como as evidências para o GPC foram reunidas e sintetizadas, como as recomendações foram formuladas e se foram descritos métodos para atualização do GPC. Devido à baixa pontuação neste domínio, tem-se que a maioria dos GPCs avaliados possuem baixa qualidade. Semelhante aos nossos achados, os GPCs chineses também foram avaliados com baixa qualidade, particularmente apresentando baixos escores no domínio de rigor do desenvolvimento.^{277–280}

Outro achado importante foi em relação ao ano de publicação. As GPCs publicadas a partir de 2009 (mesmo ano de publicação do AGREE-II) foram classificadas com melhor qualidade em 2 domínios: “rigor do desenvolvimento” e “clareza da apresentação”. Um estudo prévio avaliando GPCs publicados entre 1980 e 2007 observou melhora ao longo do tempo na maioria dos domínios.²³ No entanto, os escores dos domínios ainda eram moderados a baixos.²³ Em contraste com esses achados os domínios, “escopo e finalidade”,

“envolvimento das partes interessadas”, e “aplicabilidade” não melhoraram após 2009 no presente estudo. Essas diferenças podem ser explicadas, em parte, por questões de tamanho de amostra e ano de publicação. Enquanto avaliamos apenas 26 GPCs brasileiras, o estudo mencionado avaliou 42 GPCs em diferentes continentes. Além disso, acreditamos que os GPCs internacionais obtêm maiores pontuações porque o instrumento AGREE tem sido usado mundialmente desde 2003.²⁵⁴ Esta primeira versão do AGREE de 2003 não foi validada no Brasil, e o AGREE-II não estava disponível em português até 2009.

Em comparação com outras instituições elaboradoras, os GPCs do Ministério da Saúde pontuaram escores mais altos na maioria dos domínios (quatro de seis). De fato, os guias do Ministério da Saúde foram os únicos recomendados pelos revisores. Uma possível explicação para este resultado é que apenas o grupo de desenvolvedores de GPCs do Ministério da Saúde é oficialmente constituído por metodologistas especializados em desenvolvimento de GPCs e revisão sistemática. De fato, como observado por Burgers et al, em uma revisão de 86 diretrizes de 11 países, os GPCs preparados dentro de um programa organizado e coordenado por instituições governamentais tem maior probabilidade de apresentar melhor qualidade.²⁸¹

O único domínio sem diferença estatisticamente significativa entre as instituições elaboradoras foi o de “independência editorial”. Os GPCs do Ministério da Saúde não informaram se os pontos de vista da fonte de financiamento influenciaram o conteúdo do GPC. Embora a maioria dos GPCs tenha revelado os conflitos de interesse dos autores, informações sobre como os conflitos de interesses são gerenciados, a declaração explícita da fonte de financiamento e dos conflitos de interesse da mesma estavam ausentes. No entanto, esses resultados devem ser interpretados com cautela porque a avaliação com o AGREE baseia-se nas informações reportadas nos GPCs,²⁵⁵ que podem não refletir verdadeiramente o processo de preparação do guia. Por outro lado, sabe-se que pelo menos 80% dos médicos têm alguma relação com empresas farmacêuticas.³⁵ Recentemente, um estudo que analisou GPCs para câncer relatou que 86% dos autores tinham pelo menos um conflito financeiro de interesse, correspondendo a uma média de pagamentos de pesquisas industriais maior que US\$ 200.000.³⁶ Além disso, os relatos de que os conflitos financeiros com as empresas farmacêuticas não foram totalmente divulgados pelos autores de GPCs³⁷ levantam preocupações sobre a credibilidade da declaração de conflito de interesses dos autores. Consequentemente, é importante destacar a importância do desenvolvimento e implementação de GPCs criados por organizações e autores que não tenham conflito de interesses deve ser reforçada.¹⁵

Independente do ano de publicação, os domínios “escopo e finalidade” e “clareza da apresentação” receberam pontuações melhores. Contudo, ainda há espaço para melhorias nesses domínios, pois diversos guias pontuaram escores inferiores a 30% e entre 30 e 60%. Como relatado anteriormente,^{23,25} esses domínios podem ser melhorados pela descrição da população alvo e questões de saúde, fornecendo sumários das recomendações de forma clara e explícita, além de padronizar o formulário de apresentação de GPC.

Os domínios “envolvimento das partes interessadas” e a “aplicabilidade” foram os que pontuaram menos. Outros estudos também relataram baixa qualidade entre esses domínios.^{23,25,245,278} Observamos que raramente o domínio “envolvimento das partes interessadas” levou em conta as perspectivas dos pacientes, ou foi formado por um grupo multidisciplinar de desenvolvedores. Com relação ao domínio “aplicabilidade”, a maioria dos GPCs não avaliou as implicações de recursos e as barreiras organizacionais ao aplicar as recomendações, o que também já foi mencionado em outros estudos.^{23,25,245,278}

Várias barreiras afetam a adesão do médico às recomendações de GPCs.²⁸² Os desenvolvedores de GPC devem explorar ferramentas alternativas para promover a adesão entre os prestadores de serviços de saúde. Ferramentas, como instruções de implementação, fluxogramas, livros digitais e um resumo das principais recomendações são úteis para promover e disseminar um GPC.²⁸³ Além disso, ações para intensificar a participação de profissionais de saúde no desenvolvimento de GPCs também auxiliam na melhora da adesão às recomendações.^{284,285}

No Brasil, a maioria dos desenvolvedores de GPCs não forma equipes multidisciplinares. Por exemplo, sociedades médicas na maioria das vezes incluem apenas médicos especialistas. Já a Associação Médica Brasileira incluiu alguns médicos de diferentes áreas de especialização. Porém, somente o Ministério da Saúde incluiu uma equipe multidisciplinar e realizou consultas públicas no intuito de receber comentários relevantes para serem incluídos ou discutidos no guia. Além disso, os métodos para obter as visões das partes interessadas são em geral insuficientes. Por exemplo, apenas os guias do Ministério da Saúde realizaram consultas públicas durante a etapa final de desenvolvimento de diretrizes. Poucos GPCs realizaram uma pesquisa bibliográfica sobre as visões dos pacientes alvo do guia. O ideal é ter na equipe de desenvolvimento de GPCs pacientes e/ou representantes de pacientes.²⁸⁶ De acordo com nossos achados, um estudo anterior analisou 100 GPCs endócrinas da América do Norte e demonstrou que apenas 3 consideravam as perspectivas do paciente e incluíam pacientes durante o desenvolvimento da GPC.²⁴⁵

É interessante notar que todos os 26 GPCs avaliados receberam baixa pontuação no “rigor de desenvolvimento”, mesmo quando analisamos apenas as guias publicadas a partir de 2009. Possíveis explicações para este resultado incluem: 1) nenhum estudo realizou uma revisão sistemática; GPC; 2) poucos detalham uma estratégia de busca específica e critérios de seleção; 3) poucos descreveram as evidências consideradas e recomendações baseadas nessa evidência. Esses problemas afetaram diretamente o escore do “rigor do desenvolvimento” e a qualidade e confiabilidade geral dos GPCs. Estudos anteriores observaram que a maioria dos GPCs não realiza uma busca sistemática de literatura,^{23,287} pois isso consome muito tempo e recursos humanos durante a elaboração de um guias. A baixa pontuação no “rigor do desenvolvimento” também pode estar relacionado às várias versões do GPC que foram publicadas (versões digitais como eBooks, versões completas e resumos).²⁵² Por exemplo, o Ministério da Saúde oferece seções de métodos parciais e menciona livros específicos de GPC. Sociedades médicas costumam publicar GPCs em revistas científicas e livros digitais, incluindo fluxogramas e resumos de recomendações; no entanto, a maioria não apresenta uma seção de métodos. A Associação Médica Brasileira fornece livros digitais, incluindo uma seção de métodos gerais para todos os GPCs. Contudo, nenhuma informação sobre critérios de seleção e formulação de recomendações é fornecida.

5.4.1. IMPLICAÇÃO DOS RESULTADOS

Para melhorar a qualidade do GPC, sugerimos que os grupos elaboradores de guias invistam em: 1) formação de um grupo de desenvolvimento multidisciplinar; 2) levar em conta as preferências dos pacientes; 3) descrever detalhes da pesquisa bibliográfica, critérios de seleção e formulação de recomendações; e 4) declarar explicitamente conflitos de interesse tanto dos autores quanto das fontes financiadoras. Finalmente, acreditamos que os GPCs de alta qualidade provavelmente exigirão uma parceria entre instituições de saúde e universidades com expertise em desenvolvimento de GPC. Estudos conduzidos na Arábia Saudita sugeriram que o trabalho colaborativo entre o Ministério da Saúde e a Universidade McMaster permitiu a produção de 10 GPCs dentro de 4 meses.²⁸⁸ Assim, sabendo que o sistema de saúde brasileiro é referência na América Latina, Caribe e países africanos de língua portuguesa, a melhora da qualidade de GPCs brasileiros é essencial para profissionais de saúde em diversos países. As instituições de saúde devem identificar as universidades com

experiência em GPC e trabalhar de forma colaborativa para promover o desenvolvimento e a adaptação de GPCs de alta qualidade.

5.4.2. LIMITAÇÕES E PONTOS FORTES

Até o momento, este é o primeiro estudo a avaliar a qualidade das GPCs brasileiras para as DCNTs mais prevalentes na população adulta. No entanto, a generalização desses resultados está sujeita aos documentos relacionados aos GPCs que foram avaliados. De acordo com o AGREE-II, todos os documentos relacionados ao GPC devem ser levados em conta na avaliação metodológica da qualidade e transparência.²⁶⁹ Apesar de nossa extensa pesquisa de materiais suplementares, alguns documentos podem ter ficado de fora, o que prejudicaria as pontuações do AGREE-II. Por exemplo, os GPCs da Sociedade Brasileira de Cardiologia são publicados em bancos de dados científicos, como o PubMed, e uma versão mais amigável do GPC é publicada no site oficial da sociedade. Conforme relatado anteriormente,^{21,266} os GPCs do Ministério da Saúde são publicados em duas versões. A primeira é publicado no Diário Oficial da União sem os fluxogramas e tabelas que melhoram os escores dos domínios “aplicabilidade” e “clareza da apresentação”. A segunda versão é a versão mais completa e amigável do GPC, e é compilada nos livros oficiais do Ministério da Saúde. No entanto, se a versão do livro não estiver disponível, o GPC é privado da segunda versão. De fato, neste estudo, muitas informações sobre o processo de desenvolvimento das GPCs foram encontradas no prefácio dos livros do Ministério da Saúde, como relatado anteriormente.^{21,266}

Além disso, outra limitação deste estudo é a não avaliação da série “Cadernos da Atenção Básica” do Ministério da Saúde. Esta série não foi incluída no estudo porque, com a promulgação da Lei 12401/2011 e do Decreto 7646/2011, a CONITEC foi encarregada de desenvolver os GPCs.^{289,290}

Por fim, acredita-se que há espaço para melhorar a qualidade do GPCs do Ministério da Saúde nos próximos anos, uma vez que a CONITEC publicou a primeira edição das “Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas” em 2016.²⁹¹ Essa diretriz está de acordo com as melhores evidências disponíveis para a preparação de GPC de alta qualidade, como o uso do AGREE-II, e o GRADE para formular recomendações. No entanto, até que esta nova era de GPCs seja publicada, os profissionais de saúde devem ser cautelosos na escolha de guias para embasar a prática clínica.

5.5. CONCLUSÃO

O presente estudo avaliou as GPCs brasileiras no tratamento das DCNTs mais prevalentes na comunidade. Nossos resultados revelaram uma necessidade urgente de melhorar o desenvolvimento de GPC no Brasil. Os profissionais de saúde devem ser alertados para cuidado na seleção de guias, uma vez que a maioria tem um baixo “rigor do desenvolvimento” o que pode levar a formulação de recomendações não baseadas nas melhores evidências disponíveis. Em geral, recomenda-se que as instituições de saúde trabalhem em parceria com universidades e adotem o AGREE-II para melhorar a qualidade das GPCs.

6. GUIAS DE PRÁTICA CLÍNICA INTERNACIONAIS

Como visto anteriormente, os GPCs brasileiros para manejo farmacológico de DCNTs na atenção primária apresentaram qualidade moderada ou baixa. Então, nós conduzimos uma revisão sistemática e avaliação da qualidade metodológica e transparência de GPCs internacionais. Os GPCs de alta qualidade identificados nesse estudo foram usados na identificação de CTs.

Os métodos detalhados neste item estão publicados em Molino et al. (2017).²⁹² Os resultados são apresentados de forma resumida pois foram aceitos para publicação em revista internacional que não permite a divulgação prévia dos resultados.

6.1. INTRODUÇÃO

Como já discutido anteriormente, DCNTs são as condições de saúde mais prevalentes na população mundialmente,^{48,293} e são responsáveis por 80% de anos vivendo com deficiência^{293,294} e 40% de mortes prematuras.⁴⁸

Além de intervenções ambientais e comportamentais, vários tratamentos farmacológicos são frequentemente necessários para controlar os sintomas e evolução das DCNTs.⁴⁸ O manejo das DCNTs é complexo; e GPCs de alta qualidade são essenciais para orientar profissionais de saúde e formuladores de políticas a selecionar as intervenções mais custo-efetivas.^{25,295,296}

Atualmente, milhares de GPCs podem ser acessados livremente.²⁹⁷ Por exemplo, em maio de 2018, mais de 1300 GPCs estava indexados no *National Guideline Clearinghouse*, e mais de 6000 no *Guidelines International Network* (GIN).^{298,299} Entretanto, os GPCs são frequentemente avaliados com qualidade regular ou baixa.^{21,23–25,245,246,300,301} Vários estudos avaliaram a qualidade da GPCs.^{21,24,246,250,277–279,300,301} No entanto, a falta de avaliação padronizada da qualidade de GPCs, por exemplo ausência de discussão de discrepância entre os revisores, pesquisa bibliográfica restrita e a idioma limitam a comparação entre os estudos e a identificação de GPCs de alta qualidade.

GPCs com alta qualidade são caros, demandam tempo, requerem um grupo multidisciplinar que inclua pacientes ou seus representantes, profissionais generalistas e

especialistas, economistas, e metodologistas em análise crítica e síntese de evidências.^{302–305} Além disso, GPCs com alta qualidade devem ser desenvolvidos por meio de um processo transparente, e fornecer recomendações baseadas em evidência por meio de revisão sistemática da literatura.^{305–307} Portanto, um método rigoroso é essencial para a elaboração de GPCs com alta qualidade.³⁰⁸

Até o momento, o conhecimento sobre os fatores associados à qualidade da GPCs no manejo de DCNTs na atenção primária é limitado. Estudos anteriores que estimaram os fatores associados à sua qualidade incluíram apenas um número limitado de GPCs, ou não focaram em guias para o manejo de DCNTs.^{245,277,281,309} Portanto, no presente estudo, avaliamos sistematicamente a qualidade de GPCs que incluíram intervenções farmacológicas para DCNTs comuns na atenção primária, e estimamos fatores associados à qualidade de GPCs.

6.2. MÉTODOS

6.2.1. DESENHO DO ESTUDO

O presente estudo é uma revisão sistemática de GPCs internacionais para o manejo farmacológico de DCNTs comuns na atenção primária. Este estudo está registrado no PROSPERO sob o protocolo CRD42016043364³¹⁰ e foi elaborado de acordo com as diretrizes do PRISMA para revisão sistemática.²⁶⁸ Vale ressaltar que este estudo é parte de um projeto maior do grupo de pesquisa CHRONIDE (<http://chronidebrazil.wixsite.com/chronide>). Este grupo tem o objetivo de avaliar a qualidade metodológica e transparência de GPCs e sintetizar as recomendações para tratamento das DCNTs mais comuns na atenção primária.

6.2.2. BUSCA NA LITERATURA

Foi realizada uma busca abrangente nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via PubMed), EMBASE e Cochrane Library (via CENTRAL). As seguintes base de dados específicas para os GPCs também foram pesquisadas: *Australian Clinical Practice Guidelines* (clinicalguidelines.gov.au), Ministério da Saúde do Brasil (saude.gov.br), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (cadth.ca), *Canadian Medical Association*

(cma.ca), *Biblioteca Virtual Ministerio de Salud* do Chile (bibliotecaminsal.cl/guias-clinicas-aug/), *Ministerio de Salud* da Colômbia (http://gpc.minsalud.gov.co/gpc/SitePages/default_gpc.aspx), *Guidelines International Network* (gin.net), *Institute for Clinical Systems Improvement* (icsi.org), *National Guideline Clearinghouse* (guidelines.gov), *Portal GuíaSalud* (guiasalud.es), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (sign.ac.uk) e do *National Institute for Health and Care Excellence* (nice.org.uk/). Uma amostra da busca sistemática está disponível no material suplementar de Molino et al. 2017.²⁹² A estratégia de busca final estará disponível no artigo aceito para publicação. A busca na literatura compreendeu o período de 1º de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2016. A pesquisa foi realizada em 24 de maio de 2016 e atualizada em 22 de janeiro de 2017.

6.2.3. CRITÉRIO DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos GPCs com tratamento farmacológico na atenção primária para as DCNTs que estão elencadas no Método Geral: asma, fibrilação atrial, hiperplasia prostática benigna, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência cardíaca, doença coronariana, demência, depressão, diabetes, doença de refluxo gastroesofágico, hipercolesterolemia, hipertensão, osteoartrite e osteoporose. GPCs foram definidos como documentos (com revisão sistemática ou revisão narrativa) que apresentassem recomendações para o tratamento farmacológico das DCNTs elencadas. Demais critérios de inclusão foram: público alvo adultos ou idosos, escritas em inglês, português ou espanhol.

Os GPCs foram excluídos se: ausência de recomendações de tratamento farmacológico, for um texto de avaliação de tecnologia em saúde, para uso local, somente para pacientes hospitalizados ou de longa permanência, para uma população específica como pacientes com câncer, versão atualizada disponível, texto completo não disponível, apenas resumo das recomendações disponível. Os documentos que abordaram apenas o uso de medicamentos também foram excluídos.

Para o GPCs incluídos foi realizada pesquisa manual nos sites das revistas e sociedades responsáveis pela publicação. Assim, foi identificado e incluído a versão mais recente e todos os documentos relacionados aos GPCs incluídos como: documentos complementares, resumos das recomendações, documentos voltados para a educação do paciente e versão anterior do GPC. Por exemplo, foi considerada na avaliação da qualidade a

publicação do GPC indexado no *National Guideline Clearinghouse* e a publicação original. Além disso, os GPCs considerados descontinuados da base de dados específicas foram incluídos quando estiveram válidos no site original da publicação.

6.2.4. EXTRAÇÃO DE DADOS

A extração de dados dos GPCs incluídos foi conduzida de forma independente por dois revisores. As discrepâncias foram resolvidas por consenso. Quanto não houve consenso, um terceiro revisor decidiu. Foram extraídos os seguintes dados: tipos de DCNTs, número de autores, ano de publicação ou atualização, tempo definido para atualização, instituição elaboradora (governo, universidade ou sociedade médica), tipo de GPC (elaborado ou adaptado), país, relato de financiamento (sim ou não), objetivo principal do guia, população alvo, escopo (amplo ou estreito), método de desenvolvimento do guia (revisão sistemática, revisão narrativa ou não mencionado) e método de formulação de recomendações (consenso formal, informal ou não mencionado). Foi considerado escopo amplo aqueles guias contendo recomendações para tratamento farmacológico e diagnóstico. A formulação de recomendações foi classificada como sendo consenso formal quando o guia apresentou detalhes do método para consenso. Consideramos consenso informal quando o guia somente citou que havia feito consenso entre os desenvolvedores sem mais detalhes.

6.2.5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE GPCS USANDO O AGREE-II

A qualidade de cada GPC foi avaliada por 3 revisores utilizando os 6 domínios do AGREE-II. Mais detalhes sobre o AGREE-II estão apresentados no Quadro 6 e Quadro 7. Diferenças entre pontuações iguais ou superiores a 2 foram consideradas discrepantes e os avaliadores decidiram a pontuação final por consenso. A pontuação dos domínios de cada GPC foi calculada por domínio, conforme descrito no Manual do Usuário do AGREE-II²⁶⁹ (Quadro 7). O domínio avaliação global dos GPCs não foi incluído nesse estudo pois trabalhos anteriores demonstraram ser uma análise subjetiva.^{23,25}

Os revisores foram extensamente treinados no AGREE-II antes de participarem no estudo.²⁹² Em resumo, eles 1) estudaram o manual do AGREE-II,²⁶⁹ estudaram e discutiram o artigo de adaptação do AGREE para o português brasileiro²⁷⁰ e o artigo de avaliação de GPCs

do Ministério da Saúde;²⁶⁶ 2) fizeram o treinamento oficial no website do AGREE disponível em <http://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-ii-training-tools/>; 3) aplicaram e discutiram os escores do AGREE-II de 4 diferentes GPCs. Mais detalhes do treinamento podem ser encontrados em Molino et al. 2017.²⁹²

O cálculo do escore de cada domínio foi realizado conforme preconizado na Manual do AGREE-II,²⁶⁹ e também exemplificado no Quadro 7.

6.2.6. ANÁLISE DOS DADOS

De acordo com estudos prévios,^{311–314} consideramos GPC de alta qualidade aqueles com escore de “rigor de desenvolvimento” $\geq 60\%$ e, a baixa qualidade se “rigor de desenvolvimento” $< 60\%$.

Foi realizada uma regressão logística múltipla em que a qualidade do CPG foi definida como a variável dependente. As variáveis independentes foram selecionadas de acordo com estudos anteriores:^{245,281,309} ano de publicação, número de autores (por quartis), tipo de instituição elaboradora (governo, universidade e sociedade médica), região de origem, versão (primeira e atualização ou revisão), relato de financiamento e escopo (amplo e restrito). A justificativa para a seleção de variáveis independentes estará disponível no artigo aceito para publicação. As análises foram realizadas com o SAS 9.4 para Windows.

6.3. RESULTADOS

A maioria dos GPCs foi publicada entre 2013 e 2014, apresentou mais de seis autores, tinham um escopo amplo, originaram de países desenvolvidos, e focaram no manejo de doenças cardiovasculares. Metade dos GPCs foi publicada por sociedades médicas. Quase 60% dos GPCs eram originais; ou seja, foram publicados pela primeira vez.

No geral, os domínios apresentaram escores médios baixos, com a maioria deles abaixo de 60%. Resultados da regressão logística mostraram que a qualidade GPCs está associada a número de autores, instituição elaboradora e financiamento.

6.4. CONCLUSÃO

Os achados desta avaliação sistemática de GPCs internacionais enfatizam a necessidade dos profissionais da atenção primária e os formuladores de políticas terem cuidado ao selecionar GPCs para o manejo das DCNTs comuns na atenção primária.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação de CTs em idosos da comunidade se insere no contexto global dos temas multimorbidade e uso racional de medicamentos em idosos. Com o envelhecimento da população, cada vez mais o manejo adequado de idosos com multimorbidade será demandado dos serviços e profissionais de saúde. Assim, estudos sobre uso racional de medicamentos devem também considerar a presença de multimorbidade e englobar o conceito de CT na análise de uso dos medicamentos.

Na presente tese estimou-se que 13% dos idosos do município de São Paulo apresentaram pelo menos uma CT e 62% apresentaram multimorbidade. Também foram apresentadas as características dos idosos associadas a CT: polifarmácia, hospitalização no último ano, queda no último ano e pior autoavaliação em saúde (regular, ruim ou muito ruim). Além disso, esta tese traz os medicamentos mais usados pelos idosos do município de São Paulo e compara as características do idosos segundo a presença de multimorbidade. Entre os medicamentos mais usados observou-se, inclusive, o uso de medicamentos considerados inapropriados para idosos. Em relação aos medicamentos envolvidos em CT, foi verificado que medicamentos comumente usados pela população, como AINEs, biguanidas, betabloqueadores e corticosteroides estavam frequentemente presentes em CT.

Por fim, nesta tese também é apresentada a avaliação da qualidade metodológica e transparência de GPCs. Esta avaliação foi necessária para embasar a detecção de CT clinicamente relevantes em idosos da comunidade. Em geral, a qualidade dos GPCs brasileiros para tratamento farmacológico de DCNTs comum na atenção primária foi moderada ou baixa. Os principais aspectos que reduziram a qualidade dos GPCs brasileiros foram a ausência de equipe multiprofissional no grupo de desenvolvimento, da avaliação das preferências do paciente, pouca informação sobre a busca na literatura e critérios de seleção das evidências para embasar as recomendações, e ausência de método para formular as recomendações. Mais ainda, poucos GPCs internacionais apresentaram qualidade alta. Devido à grande quantidade de GPC com baixa qualidade, é importante que os profissionais de saúde se capacitem no tema saúde baseada em evidências para que consigam selecionar guias com alta qualidade e, promover o cuidado em saúde baseado nas melhores evidências disponíveis.

8. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Envelhecimento ativo: uma política de saúde [Internet]. 1st ed. tradução Suzana Gontijo, editor. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2005. 60 p. Available from: www.opas.org.br
2. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance of certain health behaviors and conditions among States and selected local areas --- behavioral risk factor surveillance system, United States, 2009. *MMWR*. 2011;60(9):1–250.
3. World Health Organization (WHO). World report on ageing and health [Internet]. Geneva, Switzerland; 2015. 260 p. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811_eng.pdf?sequence=1
4. Fortin M, Bravo G, Hudon C, Lapointe L, Almirall J, Dubois MF, et al. Relationship between multimorbidity and health-related quality of life of patients in primary care. *Qual Life Res*. 2006;15(1):83–91.
5. US Department of Health and Human Services. Multiple Chronic Conditions—A Strategic Framework: Optimum Health and Quality of Life for Individuals with Multiple Chronic Conditions [Internet]. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2010. Available from: <http://www.pined.info/pdf/framework/6.pdf>
6. Fortin M, Soubhi H, Hudon C, Akker M van den. Multimorbidity's many challenges Time to focus on the needs of this vulnerable and growing population. *BMJ*. 2007;334:1016–7.
7. Salive ME. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev*. 2013;35:75–83.
8. Schmiedl S, Rottenkolber M, Hasford J, Rottenkolber D, Farker K, Drewelow B, et al. Self-medication with over-the-counter and prescribed drugs causing adverse-drug-reaction-related hospital admissions: Results of a prospective, long-term multi-centre study. *Drug Saf*. 2014;37(4):225–35.
9. Hilmer S, Gnjjidic D. The Effects of Polypharmacy in Older Adults. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(1):86–8.
10. Jano E, Aparasu RR. Healthcare Outcomes Associated with Beers ' Criteria: A Systematic Review. *Geriatrics*. 2007;41(3):438–47.
11. Stegemann S, Ecker F, Maio M, Kraahs P, Wohlfart R, Breitzkreutz J, et al. Geriatric drug therapy: Neglecting the inevitable majority. *Ageing Res Rev*. 2010;9(4):384–98.
12. Sichieri K, Rodrigues ABRB, Takahashi JAA, Secoli SR, Nobre MRC, Mónica MA, et al. Mortality Associated with the Use of Inappropriate Drugs According Beers Criteria: a Systematic Review. *Adv Pharmacol Pharm*. 2013;1(2):74–84.
13. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER, Maher et al. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(1):57–65.
14. McDaid O, Hanly MJ, Richardson K, Kee F, Kenny RA, Savva GM. The effect of multiple chronic conditions on self-rated health, disability and quality of life among the older populations of Northern Ireland and the Republic of Ireland: A comparison of two nationally representative cross-sectional surveys. *BMJ Open*. 2013;3(6):1–5.

15. Lorgunpai SJ, Grammas M, Lee DSH, McAvay G, Charpentier P, Tinetti ME. Potential therapeutic competition in community-living older adults in the U.S.: Use of medications that may adversely affect a coexisting condition. *PLoS One*. 2014 Jan;9(2):e89447.
16. Markun S, Holzer BM, Rodak R, Kaplan V, Wagner CC, Battegay E, et al. Therapeutic conflicts in emergency department patients with multimorbidity: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2014;
17. Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, Wilson M, Treweek S, Mercer SW, et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ*. 2015;350:h949.
18. Guthrie B, Payne K, Alderson P, McMurdo METET, Mercer SWW. Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity. *BMJ*. 2012;345(7878):e6341.
19. Onder G, Palmer K, Navickas R, Jurevičiene E, Mammarella F, Strandzheva M, et al. Time to face the challenge of multimorbidity. A European perspective from the joint action on chronic diseases and promoting healthy ageing across the life cycle (JA-CHRODIS). *Eur J Intern Med*. 2015;26(3):157–9.
20. Institute of Medicine (IOM). *Clinical Practice Guidelines We Can Trust* [Internet]. Graham R, Mancher M, Wolman DM, Greenfield S, Steinberg E, editors. Washington, D.C.: The National Academies Press; 2011. 300 p. Available from: www.nap.edu
21. Molino CDGRC, Romano-Lieber NS, Ribeiro E, de Melo DO. Non-communicable disease clinical practice guidelines in Brazil: A systematic assessment of methodological quality and transparency. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166367.
22. Molino C, Romano-lieber NS, Ribeiro E, Melo DO de. Comparison of the methodological quality and transparency of Brazilian practice guidelines. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2018;no prelo. Available from: <http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/comparison-of-the-methodological-quality-and-transparency-of-brazilian-practice-guidelines/16752?id=16752>
23. Alonso-Coello P, Irfan A, Solà I, Gich I, Delgado-Noguera M, Rigau D, et al. The quality of clinical practice guidelines over the last two decades: a systematic review of guideline appraisal studies. *Qual Saf Heal Care*. 2010;19(6):e58.
24. Armstrong JJ, Goldfarb AM, Instrum RS, MacDermid JC. Improvement evident but still necessary in clinical practice guideline quality: a systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2017;81:13–21.
25. Knai C, Brusamento S, Legido-Quigley H, Saliba V, Panteli D, Turk E, et al. Systematic review of the methodological quality of clinical guideline development for the management of chronic disease in Europe. *Health Policy (New York)*. 2012;107(2–3):157–67.
26. Woolf S, Schünemann HJ, Eccles MP, Grimshaw JM, Shekelle P. Developing clinical practice guidelines: types of evidence and outcomes; values and economics, synthesis, grading, and presentation and deriving recommendations. *Implement Sci* [Internet]. 2012 Jul 4;7:61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3436711/>
27. Sox HC. Conflict of Interest in Practice Guidelines Panels. *JAMA*. 2017;317(17):1765–8.
28. Laine C, Taichman DB, Mulrow C. Trustworthy clinical guidelines. *Ann Intern Med*. 2011;154(11):774–5.
29. Cosgrove L, Shaughnessy AF, Shaneyfelt T. When is a guideline not a guideline? The devil is

- in the details. *BMJ Evidence-Based Med* [Internet]. 2018;23:33–6. Available from: <http://ebm.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ebmed-2017-110845>
30. Goodman RA, Ling SM, Briss PA, Parrish RG, Salive ME, Finke BS. Multimorbidity Patterns in the United States: Implications for Research and Clinical Practice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(2):215–20.
 31. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: A systematic review of the literature. *Ageing Res Rev*. 2011;10(4):430–9.
 32. Vitry AI, Zhang Y. Quality of Australian clinical guidelines and relevance to the care of older people with multiple comorbid conditions. *Med J Aust*. 2008 Oct;189(7):360–5.
 33. Boyd CM, McNabrey MK, Brandt N, Correa-de-Araujo R, Daniel KM, Epplin J, et al. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(10):E1–25.
 34. Menotti A, Mulder I, Nissinen A, Giampaoli S, Feskens EJM, Kromhout D. Prevalence of morbidity and multimorbidity in elderly male populations and their impact on 10-year all-cause mortality: The FINE study (Finland, Italy, Netherlands, elderly). *J Clin Epidemiol*. 2001;54(7):680–6.
 35. Smith SM, Soubhi H, Fortin M, Hudon C, O'Dowd T. Managing patients with multimorbidity: systematic review of interventions in primary care and community settings. *BMJ*. 2012 Jan;345:e5205.
 36. Bower P, Macdonald W, Harkness E, Gask L, Kendrick T, Valderas JM, et al. Multimorbidity, service organization and clinical decision making in primary care: a qualitative study. *Fam Pract*. 2011 Oct;28(5):579–87.
 37. Lefèvre T, D'Ivernois J-F, De Andrade V, Crozet C, Lombrail P, Gagnayre R. What do we mean by multimorbidity? An analysis of the literature on multimorbidity measures, associated factors, and impact on health services organization. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2014;62(5):305–14.
 38. Nunes BP, Thumé E, Facchini LA. Multimorbidity in older adults: magnitude and challenges for the Brazilian health system. *BMC Public Health*. 2015;15(1):1172.
 39. Lebrão M, Duarte Y. Desafios de um estudo longitudinal: o Projeto SABE. *Saúde Coletiva*. 2008;5(24):166–7.
 40. Lebrão ML, Duarte YAO. O projeto SABE no município de São Paulo: uma abordagem inicial [Internet]. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2003. 255 p. Available from: http://www.fsp.usp.br/sabe/livrosabe/Livro_SABE.pdf
 41. Ervatti LR, Borges GM, Jardim A de P. Mudança Demográfica no Brasil ni início do Século XXI - Subsidios para as Projeções da População [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE; 2015. 1-156 p. Available from: <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv93322.pdf>
 42. IBGE. População presente e residente - censo demográfico 1940-2010 [Internet]. 2010 [cited 2015 Apr 27]. Available from: <http://seriesestatisticas.ibge.gov.br/>
 43. Fundação Seade. Perfil do Estado de São Paulo - índice de envelhecimento no período de 2009 a 2014. [Internet]. 2014 [cited 2015 Apr 27]. Available from:

- http://www.seade.gov.br/produtos/perfil_estado/
44. Brasil. Ministério da Saúde. DataSUS Informações de Saúde (TABNET) [Internet]. 2013 [cited 2015 May 1]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0207&item=>
 45. Veras R. Population aging today: demands, challenges and innovations. *Rev Saúde Pública*. 2009;43(3):548–54.
 46. World Health Organization (WHO). Noncommunicable diseases [Internet]. WHO Mediacentre - Fact sheets. 2015 [cited 2017 Feb 10]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/>
 47. Pan American Health Organization. Health in the Americas - Regional Outlook and Country Profiles [Internet]. 2012th ed. Washington, DC: PAHO; 2012. 131–45 p. Available from: <http://www.paho.org/healthintheamericas/>
 48. World Health Organization (WHO). Global Status Report On Noncommunicable Diseases 2014 [Internet]. 1st ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. 298 p. Available from: <http://www.who.int/chp/en/>
 49. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011–2022 [Internet]. 1a ed. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. 160 p. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/doencas_cronicas/pub_destaque.php
 50. Malta DC, Silva Jr JB Da. O Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil e a definição das metas globais para o enfrentamento dessas doenças até 2025: uma revisão. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2013;22(1):151–64.
 51. Fuchs Z, Blumstein T, Novikov I, Walter-Ginzburg A, Lyanders M, Gindin J, et al. Morbidity, comorbidity, and their association with disability among community-dwelling oldest-old in Israel. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 1998;53(6):447–55.
 52. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380:37–43.
 53. Garin N, Koyanagi A, Chatterji S, Tyrovolas S, Olaya B, Leonardi M, et al. Global Multimorbidity Patterns: A Cross-Sectional, Population-Based, Multi-Country Study. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2015;00(00):glv128.
 54. Mino-León D, Reyes-Morales H, Doubova S V., Pérez-Cuevas R, Giraldo-Rodríguez L, Agudelo-Botero M. Multimorbidity Patterns in Older Adults: An Approach to the Complex Interrelationships Among Chronic Diseases. *Arch Med Res*. 2017;48(1):121–7.
 55. Marengoni A, Rizzuto D, Wang HX, Winblad B, Fratiglioni L. Patterns of chronic multimorbidity in the elderly population. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(2):225–30.
 56. Pereira KG, Peres MA, Iop D, Boing AC, Boing AF, Aziz M, et al. Polifarmácia em idosos: um estudo de base populacional. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20(2):335–44.
 57. Nunes BP, Flores TR, Mielke GI, Thume E, Facchini LA. Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;67:130–8.

58. Nunes BP, Soares MU, Wachs LS, Volz PM, Saes MO, Duro SMS, et al. Hospitalização em idosos: associação com multimorbidade, atenção básica e plano de saúde. *Rev Saúde Pública*. 2017;51(43):1–10.
59. Fortin M, Lapointe L, Hudon C, Vanasse A, Ntetu AL, Maltais D. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. *Heal Qual Life Outcome*. 2004;2:51.
60. Feinstein A. *Clinical judgment*. New York: Williams and Wilkins Co.; 1967. 414 p.
61. van den Akker M, Buntinx F, Knottnerus J. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of literature. *Eur J Gen Pr*. 1996;2:65–70.
62. Prazeres F, Santiago LM, Simões JA. Defining Multimorbidity: From English to Portuguese Using a Delphi Technique. *Biomed Res Int*. 2015;2015(Article ID 965025).
63. Linnet K, Gudmundsson LS, Birgisdottir FG, Sigurdsson EL, Johannsson M, Tomasdottir MO, et al. Multimorbidity and use of hypnotic and anxiolytic drugs: Cross-sectional and follow-up study in primary healthcare in Iceland. *BMC Fam Pract*. 2016;17(1):1–10.
64. Uijen A, van de Lisdonk E. Multimorbidity in primary care: Prevalence and trend over the last 20 years. *Eur J Gen Pract*. 2008;14(SUPPL. 1):28–32.
65. Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, Salisbury C, Blom J, Freitag M, et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: A systematic review of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(7):e102149.
66. Wang SB, D'Arcy C, Yu YQ, Li B, Liu YW, Tao YC, et al. Prevalence and patterns of multimorbidity in northeastern China: A cross-sectional study. *Public Health*. 2015;129(11):1539–46.
67. Fortin M, Bravo G, Hudon C, Vanasse A, Lapointe L. Prevalence of Multimorbidity Among Adults Seen in Family Practice. *Ann Fam Med*. 2005;3:223–8.
68. Wallace E, Salisbury C, Guthrie B, Lewis C, Fahey T, Smith SM. Managing patients with multimorbidity in primary care. *Br Med J*. 2015;350(jan20 2):h176–h176.
69. Fabbri E, Zoli M, Gonzalez-Freire M, Salive ME, Studenski SA, Ferrucci L. Aging and Multimorbidity: New Tasks, Priorities, and Frontiers for Integrated Gerontological and Clinical Research. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(8):640–7.
70. Woo J, Leung J. Multi-morbidity, dependency, and frailty singly or in combination have different impact on health outcomes. *Age (Omaha)*. 2014;36(2):923–31.
71. Prazeres F, Santiago L. Prevalence of multimorbidity in the adult population attending primary care in Portugal: A cross-sectional study. *BMJ Open*. 2015;5(9).
72. Van Oostrom SH, Gijzen R, Stirbu I, Korevaar JC, Schellevis FG, Picavet HSJ, et al. Time trends in prevalence of chronic diseases and multimorbidity not only due to aging: Data from general practices and health surveys. *PLoS One*. 2016;11(8):1–14.
73. Safford MM, Allison JJ, Kiefe CI. Patient complexity: More than comorbidity. The vector model of complexity. *J Gen Inter Med*. 2007;22(SUPPL. 3):382–90.
74. Barile JP, Thompson WW, Zack MM, Krahn GL, Horner-Johnson W, Bowen SE. Multiple chronic medical conditions and health-related quality of life in older adults, 2004-2006. *Prev Chronic Dis*. 2013;10:120282.

75. Lebrão ML, Laurenti R. Saúde, bem-estar e envelhecimento: o estudo SABE no Município de São Paulo. *Rev Bras Epidemiol*. 2005;8(2):127–41.
76. Ramos LR, Tavares NUL, Bertoldi AD, Farias MR, Oliveira MA, Luiza VL, et al. Polypharmacy and polymorbidity in older adults in Brazil: A public health challenge. *Rev Saude Publica*. 2016;50(suppl 2):1–12.
77. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: Population database analysis 1995-2010. *BMC Med*. 2015;13(1):74.
78. Charlesworth CJ, Smit E, Lee DSHH, Alramadhan F, Odden MC. Polypharmacy among adults aged 65 years and older in the United States: 1988-2010. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(8):989–95.
79. Kalisch LM, Caughey GE, Roughead EE, Gilbert AL. The prescribing cascade. *Aust Prescr*. 2011;34(6):162–6.
80. Secoli SR, Marquesini EA, Fabretti S de C, Corona LP, Romano-Lieber NS. Tendência da prática de automedicação entre idosos brasileiros entre 2006 e 2010: Estudo SABE. *Rev Bras Epidemiol*. No prelo.
81. Secoli SR. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. *Rev Bras Enferm*. 2010;63(1):136–40.
82. Kim HA, Shin JY, Kim MH, Park BJ. Prevalence and predictors of polypharmacy among Korean elderly. *PLoS One*. 2014;9(6).
83. Carvalho MFC, Romano-Lieber NS, Bergsten-Mendes G, Secoli SR, Ribeiro E, Lebrão ML, et al. Polifarmácia entre idosos do Município de São Paulo -Estudo SABE. *Rev Bras Epidemiol*. 2012;15(4):817–27.
84. Secoli S, Figueras A, Lebrão M, de Lima F, Santos J. Risk of Potential Drug-Drug Interactions among brazilian elderly. *Drugs Aging* [Internet]. 2010;27(9):759–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20809665>
85. Durnas C, Loi C-M, Cusack BJ. Hepatic drug metabolism and ageing. *Clin Pharmacokinet*. 1990;19(5):359–89.
86. Cusack BJ. Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2004;2(4):274–302.
87. Vestal RE. Drug use in the elderly: a review of problems and special considerations. *Drugs*. 1978;16(4):358–82.
88. Turnheim K. When drug therapy gets old: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol*. 2003;38(8):843–53.
89. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*. 2009;41(2):67–76.
90. Cassoni TCJ, Corona LP, Romano-Lieber NS, Secoli SR, Duarte YA de O, Lebrão ML. Uso de medicamentos potencialmente inapropriados por idosos do Município de São Paulo, Brasil: Estudo SABE. *Cad Saúde Pública*. 2014;30(8):1708–20.
91. Gnjjidic 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.
92. Mortazavi SS, Shati M, Keshtkar A, Malakouti SK, Bazargan M, Assari S. Defining polypharmacy in the elderly: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2016;6(3):e010989.
 93. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):1–10.
 94. Gnjjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Cumming RG, Handelsman DJ, et al. High-risk prescribing and incidence of frailty among older community-dwelling men. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2012;91(3):521–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22297385>
 95. Castioni J, Marques-Vidal P, Abolhassani N, Vollenweider P, Waeber G. Prevalence and determinants of polypharmacy in Switzerland: Data from the CoLaus study. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):1–9.
 96. Abolhassani N, Castioni J, Marques-Vidal P, Vollenweider P, Waeber G. Determinants of change in polypharmacy status in Switzerland: the population-based CoLaus study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(9):1187–94.
 97. Kirchmayer U, Mayer F, Basso M, De Cristofaro R, Mores N, Cappai G, et al. Polypharmacy in the elderly: A population based cross-sectional study in Lazio, Italy. *Eur Geriatr Med*. 2016;7(5):484–7.
 98. Blozik E, Rapold R, Von Overbeck J, Reich O. Polypharmacy and potentially inappropriate medication in the adult, community-dwelling population in Switzerland. *Drugs and Aging*. 2013;30:561–8.
 99. Junius-Walker U, Theile G, Hummers-Pradier E. Prevalence and predictors of polypharmacy among older primary care patients in Germany. *Fam Pract*. 2007;24(1):14–9.
 100. Romano-Lieber NS, Corona LP, Marques LFG, Secoli SR. Sobrevida de idosos e exposição à polifarmácia no município de São Paulo: Estudo Sabe. *Rev Bras Epidemiol*. No prelo.
 101. Silveira EA, Dalastra Ii L, Pagotto V. Polypharmacy, chronic diseases and nutritional markers in community-dwelling older. *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17(4):818–29.
 102. Cavalcanti JB, Doring G, Rodrigues Portella M, Bortoluzzi C, Mascarelo E, Delani A, et al. Multimorbidade associado à polifarmácia e autopercepção negativa de saúde. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2017;20(5):635–43.
 103. Almeida N, Reiners A, Azevedo R, Silva A, Cardoso J, Souza L. Prevalência e fatores associados à polifarmácia entre os idosos residentes na comunidade. *Rev Bras Geriatr e Gerontol* [Internet]. 2017;20(1):143–53. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1809-98232017000100138&script=sci_arttext&tlng=pt
 104. World Health Organization (WHO). The rational use of drugs - Report of the Conference of Experts - Nairobi, 25-29 November 1985. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1987. 338 p.
 105. World Health Organization (WHO). The World Medicines Situation 2011 - Medicine Expenditures [Internet]. 3rd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011. 434 p. Available from: http://www.who.int/medicines/areas/policy/world_medicines_situation/en/

106. World Health Organization (WHO). Promoting rational use of medicines: core components. WHO Policy Perspectives on Medicines, No.5. [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO); 2002. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h3011e/h3011e.pdf>
107. Manso MEG, Biffi ECA, Gerardi TJ. Prescrição inadequada de medicamentos a idosos portadores de doenças crônicas em um plano de saúde no município de São Paulo , Brasil. *Rev Bras Geriatr e Gerontol*. 2015;18(1):151–64.
108. Davidoff AJ, Miller GE, Sarpong EM, Yang E, Brandt N, Fick DM. Prevalence of potentially inappropriate medication use in older adults using the 2012 beers criteria. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(3):486–500.
109. Manna E, Haastert B, Fruhwald T, Sauermann R, Hinteregger M, Holz D, et al. Potentially inappropriate medication in older persons in Austria : A nationwide prevalence study. *Eur Geriatr Med*. 2014;5:399–405.
110. Reich O, Rosemann T, Rapold R, Blozik E, Senn O. Potentially Inappropriate Medication Use in Older Patients in Swiss Managed Care Plans : Prevalence , Determinants and Association with Hospitalization. *PLoS One*. 2014;9(8):23–5.
111. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and Preventability of Adverse Drug Events Among Older Persons in the Ambulatory Setting. *JAMA*. 2003;289(9):1107–16.
112. Bernardi LSA, Gomes CT, Rocha ACA, Figueiredo MFS, Souza LPS e, Messias RB, et al. Percepção e utilização da educação em saúde para o uso racional de medicamentos por médicos. *Rev Bras Promoç Saúde*. 2014;27(4):485–94.
113. Cunha KOA, Renovato RD, Descovi MS, Vesco JRD, Silva CA da, Missio L, et al. Representações sobre uso racional de medicamentos em equipes da Estratégia Saúde da Família. *Rev Esc Enferm USP*. 2012;46(6):1431–7.
114. Coutinho AT, Popim RC, Carregã K, Spiri WC. Integralidade do cuidado com o idoso na estratégia de saúde da família: visão da equipe. *Esc Anna Nery*. 2013;17(4):628–37.
115. Baldoni ADO, Ayres LR, Martinez EZ, Dewulf NDLS, Dos Santos V, Pereira LRL. Factors associated with potentially inappropriate medications use by the elderly according to Beers criteria 2003 and 2012. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(2):316–24.
116. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse: A Systematic Review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385–96.
117. Herdeiro MT, Figueiras A, Pol J, Gestal-otero JJ. Physicians ' Attitudes and Adverse Drug Reaction Reporting: A Case-Control Study in Portugal. *Drug Saf*. 2005;28(9):825–33.
118. Cerreta F, Padrão A, Skibicka-Stepien I, Strampelli A, de Orbe Izquierdo MS. Medicines for older people: assessment and transparency at the European Medicines Agency regarding cardiovascular and antithrombotic medicinal products. *Eur Geriatr Med*. 2018;9(4):415–8.
119. Cherubini A, Oristrell J, Pla X, Ruggiero C, Ferretti R, Diestre G, et al. The Persistent Exclusion of Older Patients From Ongoing Clinical Trials Regarding Heart Failure. *Arch Intern Med*. 2011;171(6):550–6.
120. Bourgeois F, Orenstein L, Ballakur S, Mandl K, Ioannidis J. Exclusion of elderly persons in randomized clinical trials of drugs for ischemic heart disease. *J Am Geriatr Soc*.

2017;65(11):2354–61.

121. Bugeja G, Kumar A, Banerjee AK. Exclusion of elderly people from clinical research: a descriptive study of published reports. *BMJ*. 1997;315(7115):1059–1059.
122. World Health Organization (WHO). The Role of Education in the Rational Use of Medicines - SEARO Technical Publication Series No. 45 [Internet]. New Delhi, India: World Health Organization, Regional Office for South-East Asia; 2006. 101 p. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16792e/s16792e.pdf>
123. Wanderley VE, Maia JA, Vilela RQB. A Prescrição Medicamentosa Ambulatorial no Internato: Formação e Prática. *Rev Bras Educ Med*. 2009;34(2):216–26.
124. Reppas-Rindlisbacher CE, Fischer HD, Fung K, Gill SS, Seitz D, Tannenbaum C, et al. Anticholinergic Drug Burden in Persons with Dementia Taking a Cholinesterase Inhibitor: The Effect of Multiple Physicians. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(3):492–500.
125. Rover MRM, Vargas-Peláez CM, Farias MR, Leite SN. Da organização do sistema à fragmentação do cuidado: A percepção de usuários, médicos e farmacêuticos sobre o componente especializado da assistência farmacêutica. *Physis*. 2016;26(2):691–711.
126. Bodenheimer T. Coordinating Care — A Perilous Journey through the Health Care System. *N Engl J Med*. 2008;358(10):1064–71.
127. Sinnott C, McHugh S, Browne J, Bradley C. GPs' perspectives on the management of patients with multimorbidity: Systematic review and synthesis of qualitative research. *BMJ Open*. 2013;3(9).
128. Maturo A. Medicalization: Current Concept and Future Directions in a Bionic Society. *Mens Sana Monogr*. 2012 Dec 14;10(1):122–33.
129. Wagner GA. Tratamento de depressão no idoso além do cloridrato de fluoxetina. *Rev Saude Publica*. 2015;49(20).
130. Souza AC de, Lopes MJM. Práticas terapêuticas entre idosos de Porto Alegre: uma abordagem qualitativa. *Rev Esc Enferm USP*. 2007;41(1):52–6.
131. Santos T, Lima D, Nakatani A, Leal G, Amaral R. Consumo de medicamentos por idosos , Goiânia , Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2013;47(1):94–103.
132. World Health Organization (WHO). The role of the pharmacist in self-care and self-medication [Internet]. Report of the 4th WHO Consultative Group on the Role of the Pharmacist - The Hague, The Netherlands, The Netherlands: World Health Organization; 1998. 15 p. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip32e/3.2.html>
133. Tandon V, Mahajan V, Khajuria V, Gillani Z. Under-reporting of adverse drug reactions: A challenge for pharmacovigilance in India. *Indian J Pharmacol*. 2015;47(1):65.
134. Varallo FR, Guimarães S de OP, Abjaude SAR, Mastroianni P de C. Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: A systematic review. *Rev da Esc Enferm*. 2014;48(4):739–47.
135. Kaźmierska J. Do we protect or discriminate? Representation of senior adults in clinical trials. *Reports Pract Oncol Radiother*. 2013;18(1):6–10.
136. Writers AM. Use drugs judiciously when managing therapeutic competition in patients with

- co-morbid heart failure and lower urinary tract symptoms. *Drugs Ther Perspect*. 2014;30(8):290–3.
137. SABE. Saúde, Bem-estar e Envelhecimento (SABE). Apresentação - Bases institucionais do SABE [Internet]. 2015 [cited 2015 Apr 28]. Available from: <http://www.fsp.usp.br/sabe/index.php>
 138. Albala C, Lebrão ML, Díaz EML, Ham-Chande R, Hennis AJ, Palloni A, et al. Encuesta Salud, Bienestar y Envejecimiento (SABE): metodología de la encuesta y perfil de la población estudiada. *Rev Panam Salud Publica*. 2005;17(5/6):307–22.
 139. VA/DoD Clinical Practice Guidelines. Management of Hypertension (HTN) in Primary Care [Internet]. Washington, DC: Department of Veterans Affairs and the Department of Defense; 2014. Available from: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/cd/htn/>
 140. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic heart failure [Internet]. Edinburgh: SIGN publication no. 147; 2016. Available from: <http://www.sign.ac.uk>
 141. World Health Organization (WHO). Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification [Internet]. 2017 [cited 2017 Jan 1]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
 142. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiaftr Res*. 1975;12(3):189–98.
 143. Icaza MG, Albala B C. Proyecto SABE. Minimental State Examination (MMSE) del Studio de dementia en Chile: análisis estatístico. Organizacion Panamericana de la Salud. 1999. p. 18.
 144. Rao JNK, Scott AJ. On Simple Adjustments to Chi-Square Tests with Sample Survey Data. *Ann Stat*. 1987;15(1):385–97.
 145. Rao JNK, Scott AJ. On Chi-Squared Tests for Multiway Contingency Tables with Cell Proportions Estimated from Survey Data. *Ann Stat*. 1984;12(1):46–60.
 146. O’Brien RM. A Caution Regarding Rules of Thumb for Variance Inflation Factors. *Qual Quant*. 2007;41(5):673–90.
 147. Marengoni A, Onder G. Guidelines, polypharmacy, and drug-drug interactions in patients with multimorbidity - A cascade of failure. *BMJ*. 2015;350(March):10–1.
 148. De Oliveira SS, Dos Santos IDS, Da Silva JFP, Machado EC. Prevalência e fatores associados à doença do refluxo gastroesofágico. *Arq Gastroenterol*. 2005;42(2):116–21.
 149. Lim K Bin. Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia. *Asian J Urol*. 2017;4(3):148–51.
 150. Hanlon JT, Perera S, Newman AB, Thorpe JM, Donohue JM, Simonsick EM, et al. Potential drug-drug and drug-disease interactions in well-functioning community-dwelling older adults. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(2):228–33.
 151. Mirošević Skvrce N, Macolić Šarinić V, Mucalo I, Krnić D, Božina N, Tomić S. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices: a retrospective observational study. *Croat Med J*. 2011;52:604–14.
 152. Lin C-F, Wang C-Y, Bai C-H, Computerized AR, Study S. Polypharmacy , Aging and Potential Drug-Drug Interactions in Outpatients in Taiwan. *Drugs Aging*. 2011 Mar;28(3):219–26.

153. Confortin SC, Giehl MWC, Antes DL, Schneider IJC, D'Orsi E. Positive self-rated health in the elderly: a population-based study in the South of Brazil. *Cad Saude Publica*. 2015;31(5):1–11.
154. Kennedy BS, Kasl S V., Vaccarino V. Repeated hospitalizations and self-rated health among the elderly: A multivariate failure time analysis. *Am J Epidemiol*. 2001 Feb;153(3):232–41.
155. World Health Organization (WHO). WHO global report on falls prevention in older age. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007. 53 p.
156. Vieira ER, Palmer RC, Chaves PHM. Prevention of falls in older people living in the community. *BMJ*. 2016;353:i1419.
157. Dellaroza MSG, Pimenta CA de M, Lebrão ML, Duarte YA de O, Braga PE. Associação entre dor crônica e autorrelato de quedas: estudo populacional - SABE. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2014;30(3):522–32. Available from: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2014000300522&lang=pt%0Ahttp://www.scielo.org/pdf/csp/v30n3/0102-311X-csp-30-3-0522.pdf
158. Tchalla AE, Dufour AB, Travison TG, Habtemariam D, Iloputaife I, Manor B, et al. Patterns, Predictors, and Outcomes of Falls Trajectories in Older Adults: The MOBILIZE Boston Study with 5 Years of Follow-Up. *PLoS One*. 2014 Sep 3;9(9):e106363.
159. Sibley KM, Voth J, Munce SE, Straus SE, Jaglal SB. Chronic disease and falls in community-dwelling Canadians over 65 years old: a population-based study exploring associations with number and pattern of chronic conditions. *BMC Geriatr* [Internet]. 2014 Feb 14;14(1):22. Available from: BMC Geriatrics
160. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(4):CD002967.
161. Kajbaf F, Lalau J-D. Mortality rate in so-called “metformin-associated lactic acidosis”: a review of the data since the 1960s. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(1123):1127.
162. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. 2016;65(2):20–9.
163. Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el primer nivel de Atención [Internet]. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2014. Available from: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Pages/guias.aspx>
164. Diagnóstico y Tratamiento de DIABETES MELLITUS en el Adulto Mayor Vulnerable [Internet]. México: Secretaría de Salud; 2013. 84 p. Available from: www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html
165. Redmon B, Caccamo D, Flavin P, Michels R, O'Connor P, Roberts J, et al. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Adults. Updated July 2014 [Internet]. Available from: www.icsi.org
166. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, Zhang X-M, Braddock DT, Albright RA, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature*. 2014 Jun;510(7506):542–6.
167. Foucher CD, Tubben RE. Lactic Acidosis. [Updated 2017 Dec 6] [Internet]. StatPearls. Vol. Jan-. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018. 1-5 p. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470202/>

168. Masoudi FA, Wang Y, Inzucchi SE, Setaro JF, Havranek EP, Foody JM, et al. Metformin and thiazolidinedione use in Medicare patients with heart failure. *JAMA*. 2003 Jul;290(1):81–5.
169. Diagnóstico, tratamiento y prevención de la exacerbación de asma en adultos [Internet]. IMSS-806-1. Ciudad de México, Mexico: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2017. Available from: www.cenetec.salud.gob.mx
170. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstrutiva Crónica (EPOC). Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstrutiva Crónica (EPOC) [Internet]. Guías de P. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Lain Entralgo.; 2012. Available from: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_512_EPOC_Lain_Entr_compl.pdf
171. Lipworth BJ, Williamson PA. B Blockers for Asthma: a Double-Edged Sword. *Lancet*. 2009;373(9658):104–5.
172. Foresi A, Caviglioli G, Signorelli G, Pozzoni MB, Olivieri D. Is the use of beta-blockers in COPD still an unresolved dilemma? *Respiration*. 2010;80(3):177–87.
173. Brooks TWA, Creekmore FM, Young DC, Asche C V, Oberg B, Samuelson WM. Rates of hospitalizations and emergency department visits in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease taking beta-blockers. *Pharmacotherapy*. 2007 May;27(5):684–90.
174. Huang YL, Lai C-C, Wang Y-H, Wang C-Y, Wang J-Y, Wang H-C, et al. Impact of selective and nonselective beta-blockers on the risk of severe exacerbations in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2987–96.
175. Petrova G, Stoimenova A, Dimitrova M, Kamusheva M, Petrova D, Georgiev O. Assessment of the expectancy, seriousness and severity of adverse drug reactions reported for chronic obstructive pulmonary disease therapy. *SAGE Open Med*. 2017;5:205031211769040.
176. Salpeter SR. Cardiovascular safety of beta(2)-adrenoceptor agonist use in patients with obstructive airway disease: a systematic review. *Drugs Aging*. 2004;21(6):405–14.
177. Tashkin DP, Rennard SI, Martin P, Ramachandran S, Martin UJ, Silkoff PE, et al. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: results of a 6-month randomized clinical trial. *Drugs*. 2008;68(14):1975–2000.
178. Newnham DM. Asthma medications and their potential adverse effects in the elderly: Recommendations for prescribing. *Drug Saf*. 2001;24(14):1065–80.
179. VA/DoD Clinical Practice Guidelines. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [Internet]. Washington, DC: Department of Veterans Affairs and Department of Defense; 2014. Available from: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/cd/copd/>
180. Ministerio De Salud. Guía Clínica Enfermedad Pulmonar Obstrutiva Crónica de tratamiento ambulatorio [Internet]. Santiago, Chile: MINSAL; 2013. Available from: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Enfermedad-Pulmonar-Obstrutiva-Crónica.pdf>

181. Habib GS, Saliba WR, Cohen L. Diabetic ketoacidosis associated with oral salbutamol overdose. *Am J Med.* 2002 Dec;113(3):701–2.
182. Thomas DJ, Gill B, Brown P, Stubbs WA. Salbutamol-induced diabetic ketoacidosis. *Br Med J.* 1977 Aug;2(6084):438.
183. Vale A. β_2 agonists. *Medicine (Baltimore).* 2012;40(3):108.
184. Press D, Benfante A, Basile M, Battaglia S, Spatafora M, Scichilone N. Use of ICS/LABA (extra-fine and non-extra-fine) in elderly asthmatics. *Ther Clin Risk Manag.* 2016 Oct 14;12:1553–62.
185. Philipson LH. Beta-Agonists and metabolism. *J Allergy Clin Immunol.* 2002 Dec;110(6 Suppl):S313-7.
186. Tomar RPS, Vasudevan CR. Metabolic acidosis due to inhaled salbutamol toxicity: A hazardous side effect complicating management of suspected cases of acute severe asthma. *Med journal, Armed Forces India.* 2012 Jul;68(3):242–4.
187. Malone ML, Gennis V, Goodwin JS. Characteristics of diabetic ketoacidosis in older versus younger adults. *J Am Geriatr Soc.* 1992 Nov;40(11):1100–4.
188. Kumar B, Swee ML. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use in a Patient With Hypertension: A Teachable Moment. *JAMA Intern Med.* 2015 Jun;175(6):892–3.
189. Wehling M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: Management and mitigation of risks and adverse effects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014 Oct;70(10):1159–72.
190. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: Nested case-control study. *BMJ.* 2013 Jan;346(7890):1–11.
191. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(11):2227–46.
192. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis.* 2018 Feb 1;9(1):143–50.
193. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Fosbol EL, et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med.* 2009 Jan 26;169(2):141–9.
194. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011 May;31(5):986–1000.
195. Snowden S, Nelson R. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in hypertensive patients. *Cardiol Rev.* 2011;19(4):184–91.
196. Timmers L, Sluijter JPG, Verlaan CWJ, Steendijk P, Cramer MJ, Emons M, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition increases mortality, enhances left ventricular remodeling, and impairs systolic function after myocardial infarction in the pig. *Circulation.* 2007 Jan;115(3):326–32.

197. Tuncer T, Çay HF, Kaçar C, Altan L, Atik OŞ, Aydın AT, et al. Evidence-Based Recommendations for the Management of Knee Osteoarthritis: A Consensus Report of the Turkish League Against Rheumatism. *Turkish J Rheumatol*. 2012;27(1):1–17.
198. Management of Osteoarthritis (Second Edition) [Internet]. Putrajaya, Malaysia: Malaysia Health Technology Assessment Section (MaHTAS) Medical Development Division, Ministry of Health Malaysia; 2013. Available from: <http://www.moh.gov.my>
199. Wami WM, Buntinx F, Bartholomeeusen S, Goderis G, Mathieu C, Aerts M. Influence of chronic comorbidity and medication on the efficacy of treatment in patients with diabetes in general practice. *Br J Gen Pract*. 2013;63(609):267–73.
200. Davis A, Robson J. The dangers of NSAIDs : look both ways. *Br J Gen Pract*. 2016;66(645):172–3.
201. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EDF, Silva Junior GB da, et al. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Brazilian J Nephrol* [Internet]. 2018;(AHEAD):1–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002018005033103&lng=en&tlng=en
202. Gardano S, Buchares E. Chronic Kidney Disease : Mechanisms of Progression and Therapeutic Approach. *J Bras Nefrol*. 2009;31(1):6–12.
203. Piccolli AP, Nascimento MM do, Riella MC. Prevalence of chronic kidney disease in a population in southern Brazil (Pro-Renal Study). *J Bras Nefrol* [Internet]. 2017;39(4):384–90. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0101-2800.20170070>
204. Van Der Meer V, Wielders HPM, Grootendorst DC, De Kanter JS, Sijpkens YWJ, Assendelft WJJ, et al. Chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus type 2 or hypertension in general practice. *Br J Gen Pract*. 2010;60(581):884–90.
205. Metsärinne K, Bröijersen A, Kantola I, Niskanen L, Rissanen A, Appelroth T, et al. High prevalence of chronic kidney disease in Finnish patients with type 2 diabetes treated in primary care. *Prim Care Diabetes* [Internet]. 2015;9(1):31–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2014.06.001>
206. Russo GT, De Cosmo S, Viazzi F, Mirijello A, Ceriello A, Guida P, et al. Diabetic kidney disease in the elderly: Prevalence and clinical correlates. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):1–11.
207. Kim KS, Park SW, Cho YW, Kim SK. Higher prevalence and progression rate of chronic kidney disease in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2018;42(3):224–32.
208. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD open*. 2015 Apr 8;1:e000014.
209. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int*. 2007 Oct;18(10):1319–28.
210. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, de Feo D, Giannini S, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: A cross-sectional outpatient study. *Bone*. 2006;39(2):253–9.
211. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma - A national clinical guideline (SIGN 153). Edinburgh and London: Scottish Intercollegiate Guidelines Network and British Thoracic Society; 2016.

212. National Asthma Council Australia. Australian Asthma Handbook [Internet]. 2017. Available from: <http://www.asthmahandbook.org.au>
213. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, Ouellette DR, Goodridge D, Hernandez P, et al. Prevention of Acute Exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest*. 2015 Apr;147(4):894–942.
214. Montes de Oca M, Lopez Varela MV, Acuna A, Schiavi E, Rey MA, Jardim J, et al. ALAT-2014 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Clinical Practice Guidelines : Questions and Answers. *ArchBronconeumol*. 2015 Aug;51(8):403–16.
215. National Clinical Guideline Centre. Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care [Internet]. London, UK: National Clinical Guideline Centre; 2015. 673 p. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English>
216. Loughheed MD, Lemiere C, Ducharme FM, Licskai C, Dell SD, Rowe BH, et al. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. *Can Respir J*. 2012;19(2):127–64.
217. Saum KU, Schöttker B, Meid AD, Holleczer B, Haefeli WE, Hauer K, et al. Is Polypharmacy Associated with Frailty in Older People? Results From the ESTHER Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(2):e27–32.
218. Slabaugh SL, Maio V, Templin M, Abouzaid S. Prevalence and Risk of Polypharmacy among the Elderly in an Outpatient Setting A Retrospective Cohort Study in the Emilia-Romagna Region, Italy. *Drugs Aging*. 2010;27(12):1019–28.
219. Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Polypharmacy status as an indicator of mortality in an elderly population. *Drugs and Aging*. 2009;26(12):1039–48.
220. Herr M, Sirven N, Grondin H, Pichetti S, Sermet C. Frailty, polypharmacy, and potentially inappropriate medications in old people: findings in a representative sample of the French population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(9):1165–72.
221. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):1–18.
222. Chen Y, Liu B, Glass K, Du W, Banks E, Kirk M. Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of Hospitalization for Infectious Gastroenteritis. *PLoS One*. 2016 Dec 20;11(12):e0168618.
223. Geller JL, Adams JS. Proton pump inhibitor therapy and hip fracture risk. *JAMA*. 2007;297(13):1429; author reply 1429-30.
224. Gomm W, Von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: A pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73(4):410–6.
225. Nishtala PS, Salahudeen MS. Temporal trends in polypharmacy and hyperpolypharmacy in older new zealanders over a 9-year period: 2005-2013. *Gerontology*. 2015;61(3):195–202.
226. 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):1–11.

227. Alexander GC, Qato DM, Wilder J, Schumm LP, Gillet V, Alexander GC. Changes in Prescription and Over-the-Counter Medication and Dietary Supplement Use Among Older Adults in the United States, 2005 vs 2011. *JAMA Intern Med.* 2016 Apr;176(4):473–82.
228. Moriarty F, Bennett K, Cahir C, Fahey T. Characterizing Potentially Inappropriate Prescribing of Proton Pump Inhibitors in Older People in Primary Care in Ireland from 1997 to 2012. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(12):e291–6.
229. Pasina L, Nobili A, Tettamanti M, Salerno F, Corrao S, Marengoni A, et al. Prevalence and appropriateness of drug prescriptions for peptic ulcer and gastro-esophageal reflux disease in a cohort of hospitalized elderly. *Eur J Intern Med [Internet].* 2011;22(2):205–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2010.11.009>
230. Skoog J, Midlöv P, Beckman A, Sundquist J, Halling A, Midlov P, et al. Indication for pharmacological treatment is often lacking: A cross-sectional study on the quality of drug therapy among the elderly Public health, nutrition and epidemiology. *BMC Geriatr.* 2015 Oct;15(1):1–9.
231. Kuipers E, Wensing M, De Smet PAGM, Teichert M. Considerations of prescribers and pharmacists for the use of non-selective beta-blockers in asthma and COPD patients: An explorative study. *J Eval Clin Pract.* 2018 Apr;24(2):396–402.
232. Schiøtz ML, Høst D, Christensen MB, Domínguez H, Hamid Y, Almind M, et al. Quality of care for people with multimorbidity - A case series. *BMC Health Serv Res.* 2017;17(1):1–9.
233. Naples JG, Marcum ZA, Perera S, Newman AB, Greenspan SL, Gray SL, et al. Impact of drug-drug and drug-disease interactions on gait speed in community-dwelling older adults. *Drugs Aging.* 2016;33(6):411–8.
234. Pugh MJ V, Starner CI, Amuan ME, Berlowitz DR, Horton M, Marcum ZA, et al. Exposure to potentially harmful drug-disease interactions in older community-dwelling veterans based on the Healthcare Effectiveness Data and Information Set quality measure: Who is at risk? *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(9):1673–8.
235. Koper D, Kamenski G, Flamm M, B??hmdorfera B, S??nnichsena A. Frequency of medication errors in primary care patients with polypharmacy. *Fam Pract.* 2013;
236. Pugh MJ V, Marcum ZA, Copeland LA, Mortensen EM, Zeber JE, Noel PH, et al. The quality of quality measures: HEDIS(R) quality measures for medication management in the elderly and outcomes associated with new exposure. *Drugs Aging.* 2013 Aug;30(8):645–54.
237. Gonçalves VSS, Andrade KRC, Carvalho KMB, Silva MT, Pereira MG, Galvao TF. Accuracy of self-reported hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2018;36(5):970–8.
238. Moreira JP de L, Almeida RMVR de, Rocha NC dos S, Luiz RR. Correção da prevalência autorreferida em estudos epidemiológicos com grandes amostras. *Cad Saude Publica.* 2016;32(12):1–10.
239. Gomes IC. Prevalência do baixo nível de atividade física e sua associação no comprometimento da mobilidade e risco para óbito em idosos residentes no município de São Paulo. Universidade de São Paulo; 2016.
240. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ.* 1999 Feb;318(7182):527–30.

241. Haines A, Jones R. Implementing findings of research. *BMJ*. 1994 Jun;308(6942):1488–92.
242. Wagner E, Austin B, Korff V. Organizing care for patients with chronic illness. *Milbank Q*. 1996;74(4):511–44.
243. Wagner E, Austin B, Von Korff M. Improving outcomes in chronic illness. *Manag Care Q1*. 1996;4(2):12–25.
244. Bodenheimer T, Wagner EH. Improving Primary Care for Patients With Chronic Illness. *JAMA*. 2002;288(14):1775–9.
245. Bancos I, Cheng T, Prokop LJ, Montori VM, Murad MH. Endocrine clinical practice guidelines in North America. A systematic assessment of quality. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(5):520–5.
246. Al-Ansary LA, Tricco AC, Adi Y, Bawazeer G, Perrier L, Al-Ghonaim M, et al. A Systematic Review of Recent Clinical Practice Guidelines on the Diagnosis, Assessment and Management of Hypertension. *PLoS One*. 2013 Jan;8(1):e53744–e53744.
247. Shaneyfelt T, Mayo-Smith M, Rothwangl J. Are Guidelines Following Guidelines? The Methodological Quality of Clinical Practice Guidelines in the Peer-Reviewed Medical Literature. *JAMA*. 1999;281(20):1900–05.
248. Grilli R, Magrini N, Penna A, Mura G, Liberati A. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet*. 2000;355(9198):103–6.
249. Kryworuchko J, Stacey D, Bai N, Graham ID. Twelve years of clinical practice guideline development, dissemination and evaluation in Canada (1994 to 2005). *Implement Sci*. 2009 Jan;4:49.
250. Kung J, Miller RR, Mackowiak PA. Failure of Clinical Practice Guidelines to Meet Institute of Medicine Standards: Two More Decades of Little, If Any, Progress. *Arch Intern Med*. 2012;172(21):1.
251. Smith CAM, Toupin-April K, Jutai JW, Duffy CM, Rahman P, Cavallo S, et al. A systematic critical appraisal of clinical practice guidelines in juvenile idiopathic arthritis using the appraisal of guidelines for research and evaluation II (AGREE II) instrument. *PLoS One*. 2015;10(9):1–22.
252. Ronsoni RDM, Pereira CC de A, Stein AT, Osanai MH, Machado CJ. [Evaluation of eight Clinical Protocols and Therapeutic Guidelines under the Brazilian Ministry of Health using the AGREE II instrument: a pilot study]. *Cad Saúde Pública*. 2015;31(6):1157–62.
253. Vlayen J, Aertgeerts B, Hannes K, Sermeus W, Ramaekers D. A systematic review of appraisal tools for clinical practice guidelines: multiple similarities and one common deficit. *Int J Qual Heal care J Int Soc Qual Heal Care*. 2005 Jun;17(3):235–42.
254. Siering U, Eikermann M, Hausner E, Hoffmann-Eßer W, Neugebauer EA. Appraisal tools for clinical practice guidelines: A systematic review. *PLoS One*. 2013;8(12):e82915.
255. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;182(12):E839–42.
256. Zhang Z, Guo J, Su G, Li J, Wu H, Xie X. Evaluation of the quality of guidelines for myasthenia gravis with the AGREE II instrument. *PLoS One*. 2014;9(11).

257. Yan J, Min J, Zhou B. Diagnosis of pheochromocytoma: A clinical practice guideline appraisal using AGREE II instrument. *J Eval Clin Pract.* 2013 Aug;19(4):626–32.
258. Serón P, Lanás F, Ríos E, Bonfill X, Alonso-Coello P. Evaluation of the Quality of Clinical Guidelines for Cardiac Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2015;35(1):1–12.
259. Tudor KI, Kozina PN, Marusic A. Methodological Rigour and Transparency of Clinical Practice Guidelines Developed by Neurology Professional Societies in Croatia. *PLoS One.* 2013;8(7):e69877.
260. Brasil. Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Brasil; 2013.
261. Machado CV, Lima LD de, Andrade CLT de. Federal funding of health policy in Brazil: trends and challenges. *Cad Saude Publica.* 2014;30(1):187–200.
262. Araújo CEL, Gonçalves GQ, Machado JA. Os municípios brasileiros e os gastos próprios com saúde: algumas associações. *Cien Saude Colet.* 2017;22(3):953–63.
263. Nobre MRC, Bernardo WM. Diretrizes AMB/CFM. *Rev Assoc Med Bras.* 2002;48(4):290–290.
264. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Consensos e diretrizes da SBPT [Internet]. Consensos e diretrizes da SBPT. [cited 2017 Apr 19]. Available from: <https://sbpt.org.br/consensos-e-diretrizes-da-sbpt/>
265. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia [Internet]. Consensos / Diretrizes. 2017 [cited 2017 Apr 19]. Available from: <http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes.asp>
266. Ronsoni RDM, Pereira CC de A, Stein AT, Osanai MH, Machado CJ. Avaliação de oito Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde por meio do instrumento AGREE II: um estudo piloto. *Cad Saude Publica.* 2015;31(6):1157–62.
267. Santana RS, de Oliveira Lupatini E, Zanghelini F, de March Ronsoni R, Rech N, Leite SN. The different clinical guideline standards in Brazil: High cost treatment diseases versus poverty-related diseases. *PLoS One.* 2018;13(10):e0204723.
268. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009 Aug;6(4):e1000097.
269. AGREE Next Steps Consortium. The AGREE II Instrument [Electronic version] [Internet]. 2017. Available from: <http://www.agreetrust.org>
270. Khan GSCC, Stein AT. Adaptação transcultural do instrumento Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II (AGREE II) para avaliação de diretrizes clínicas. *Cad Saude Publica.* 2014;30(5):1111–4.
271. Legido-Quigley H, Panteli D, Brusamento S, Knai C, Saliba V, Turk E, et al. Clinical guidelines in the European Union: mapping the regulatory basis, development, quality control, implementation and evaluation across member states. *Health Policy.* 2012 Oct;107(2–3):146–56.
272. Semlitsch T, Blank WA, Kopp IB, Siering U, Siebenhofer A. Evaluating Guidelines: A Review of Key Quality Criteria. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(27–28):471–8.

273. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159–74.
274. McMaster Univeristy. McMaster AGREE II score calculator Excel spreadsheet [Internet]. [cited 2015 Jul 8]. Available from: <http://fhswedge.csu.mcmaster.ca/cepftp/qasite/CriticalAppraisal.html>
275. Poitras S, Avouac J, Rossignol M, Avouac B, Cedraschi C, Nordin M, et al. A critical appraisal of guidelines for the management of knee osteoarthritis using Appraisal of Guidelines Research and Evaluation criteria. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(6):R126.
276. Chui SY, Onishko C, Turner S, Coulthard K, Mckinnon R. Incidence of Vancomycin-Induced Red Man Syndrome in a Women's and Children's Hospital. *J Pharm Pr REs*. 2007;37(2):124–6.
277. Hu J, Chen R, Wu S, Tang J, Leng G, Kunnamo I, et al. The quality of clinical practice guidelines in China: a systematic assessment. *J Eval Clin Pr*. 2013;19(5):961–7.
278. Chen Y, Hu S, Wu L, Fang X, Xu W, Shen G. Clinical practice guidelines for hypertension in China: a systematic review of the methodological quality. *BMJ Open*. 2015;5(7):e008099.
279. Jiang M, Liao L-Y, Liu X-Q, He W-Q, Guan W-J, Chen H, et al. Quality Assessment of Clinical Practice Guidelines for Respiratory Diseases in China: A Systematic Appraisal. *Chest*. 2015;148(3):759–66.
280. Chen Y-L, Yao L, Xiao X-J, Wang Q, Wang Z-H, Liang F-X, et al. Quality assessment of clinical guidelines in China: 1993 - 2010. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Oct;125(20):3660–4.
281. Burgers JS, Cluzeau FA, Hanna SE, Hunt C, Grol R. Characteristics of high-quality guidelines: evaluation of 86 clinical guidelines developed in ten European countries and Canada. *Int J Technol Assess Health Care*. 2003;19(1):148–57.
282. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud P-AC, et al. Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines? A Framework for Improvement. *JAMA*. 1999;282(15):1458–65.
283. Murthy L, Shepperd S, Clarke MJ, Garner SE, Lavis JN, Perrier L, et al. Interventions to improve the use of systematic reviews in decision-making by health system managers, policy makers and clinicians. *Cochrane database Syst Rev*. 2012 Jan;9:CD009401.
284. Kunz R, Fretheim A, Cluzeau F, Wilt TJ, Qaseem A, Lelgemann M, et al. Guideline group composition and group processes: article 3 in Integrating and coordinating efforts in COPD guideline development. An official ATS/ERS workshop report. *Proc Am Thorac Soc*. 2012 Dec;9(5):229–33.
285. Fretheim A, Schünemann HJ, Oxman AD. Improving the use of research evidence in guideline development: 3. Group composition and consultation process. *Health Res Policy Syst*. 2006 Jan;4:15.
286. Hudon C, Fortin M, Haggerty J, Loignon C, Lambert M, Poitras ME. Patient-centered care in chronic disease management: A thematic analysis of the literature in family medicine. *Patient Educ Couns*. 2012;88(2):170–6.
287. Piano V, Schalkwijk A, Burgers J, Verhagen S, Kress H, Hekster Y, et al. Guidelines for neuropathic pain management in patients with cancer: a European survey and comparison. *Pain Pract*. 2013;13(5):349–57.

288. Rayess Z Al, Wiercioch W. A new approach to CPG adaptation in Saudi Arabia: Adaptation of practice guidelines to a country-specific context using the GRADE/DECIDE evidence to decision framework. In: GIN Conference. Melbourne; 2014.
289. Santos-pinto CDB, Ventura M, Pepe VLE, Osorio-de-Castro CGS. Novos delineamentos da Assistência Farmacêutica frente à regulamentação da Lei Orgânica da Saúde. *Cad Saúde Pública*. 2013;29(6):1056–8.
290. Capucho HC, Salomon FCR, Vidal ÁT, Louly PG, Santos VCC, Petramale CA. Incorporação de tecnologias em saúde no Brasil: novo modelo para o Sistema Único de Saúde. *BIS, Bol Inst Saúde*. 2012;13(3):215–22.
291. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes Metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas. 1a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. 107 p.
292. Molino C de GRC, Ribeiro E, Romano-Lieber NS, Stein AT, Melo DO de. Methodological quality and transparency of clinical practice guidelines for the pharmacological treatment of non-communicable diseases using the AGREE II instrument: a systematic review protocol. *Syst Rev*. 2017;6(1):220.
293. Vos T, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abate KH, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–59.
294. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data: NCD mortality and morbidity. [Internet]. 2018 [cited 2018 May 27]. Available from: http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/
295. Steel N, Abdelhamid A, Stokes T, Edwards H, Fleetcroft R, Howe A, et al. A review of clinical practice guidelines found that they were often based on evidence of uncertain relevance to primary care patients. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(11):1251–7.
296. Druss B, Marcus S, Olfson M, Tanielian T, Elinson L, Pincus H. Comparing the national economic burden of five chronic conditions. *Health Aff*. 2001;20(6):233–41.
297. Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N, Brassey J, Burch D, Burton M, et al. Evidence based medicine: A movement in crisis? *BMJ*. 2014;348:g3725.
298. Guidelines International Network (G-I-N) [Internet]. [cited 2018 May 26]. Available from: <https://www.g-i-n.net/home>
299. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). National Guideline Clearinghouse (NGC) [Internet]. [cited 2018 May 26]. Available from: <https://www.guideline.gov/>
300. Poblano-Verástegui O, Vieyra-Romero WI, Galván-García ÁF, Fernández-Elorriaga M, Rodríguez-Martínez AI, Saturno-Hernández PJ. Calidad y cumplimiento de guías de práctica clínica de enfermedades crónicas no transmisibles en el primer nivel. *Salud Publica Mex*. 2017 Mar;59.
301. Ferket BS, Colkesen EB, Visser JJ, Spronk S, Kraaijenhagen RA, Steyerberg EW, et al. Systematic Review of Guidelines on Cardiovascular Risk Assessment Which Recommendations Should Clinicians Follow for a Cardiovascular Health Check? *Arch Intern Med*. 2010;170(1):27–40.

302. Kristiansen A, Brandt L, Agoritsas T, Akl EA, Berge E, Flem Jacobsen A, et al. Applying New Strategies for the National Adaptation, Updating, and Dissemination of Trustworthy Guidelines. *Chest*. 2014 Sep;146(3):735–61.
303. Fervers B, Burgers JS, Voellinger R, Brouwers M, Browman GP, Graham ID, et al. Guideline adaptation: an approach to enhance efficiency in guideline development and improve utilisation. *BMJ Qual Saf*. 2011 Mar;20(3):228–36.
304. Burgers JS, Anzueto A, Black PN, Cruz AA, Fervers B, Graham ID, et al. Adaptation, Evaluation, and Updating of Guidelines. *Proc Am Thorac Soc*. 2012 Dec;9(5):304–10.
305. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013 Jul;66(7):726–35.
306. Ransohoff DF, Pignone M, Sox HC. How to decide whether a clinical practice guideline is trustworthy. *Jama* [Internet]. 2013;309(2):139–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.156703>
307. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013 Jul;66(7):719–25.
308. Hoffmann-eßer W, Siering U, Neugebauer EAM, Brockhaus C, Lampert U, Eikermann M. Guideline appraisal with AGREE II : Systematic review of the current evidence on how users handle the 2 overall assessments. *PLoS One*. 2017;3:1–15.
309. Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, Brouwers M, Browman G, Cluzeau F, et al. Predictors of high quality clinical practice guidelines: examples in oncology. *Int J Qual Heal Care*. 2005;17(2):123–32.
310. Molino C, Melo D, Romano-Lieber N, Ribeiro E. Non-communicable disease practice guidelines : a systematic assessment of methodological quality and transparency. PROSPERO [Internet]. 2016;CRD42016043364. Available from: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42016043364
311. Hoffmann-Eßer W, Siering U, Neugebauer EAM, Lampert U, Eikermann M. Systematic review of current guideline appraisals performed with the Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II instrumentda third of AGREE II users apply a cut-off for guideline quality. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2018;95:120–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435617307965>
312. Acuña-Izcaray A, Sánchez-Angarita E, Plaza V, Rodrigo G, De Oca MM, Gich I, et al. Quality assessment of asthma clinical practice guidelines: A systematic appraisal. *Chest*. 2013 Aug;144(2):390–7.
313. Arevalo-Rodriguez I, Pedraza OL, Rodriguez A, Sanchez E, Gich I, Sola I, et al. Alzheimer's disease dementia guidelines for diagnostic testing: a systematic review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2013 Mar;28(2):111–9.
314. Watine J, Friedberg B, Nagy E, Onody R, Oosterhuis W, Bunting PS, et al. Conflict between guideline methodologic quality and recommendation validity: A potential problem for practitioners. *Clin Chem*. 2006;52(1):65–72.

9. APÊNDICES

APÊNDICE A: Competições terapêutica extraídas dos guias de prática clínicas de alta qualidade e consideradas para análise do banco de dados do Estudo SABE.

DCNT índice	DCNT que compete	Classe terapêutica ou Medicamento que compete	Referência	Domínio 3
Asma	Depressão	Budesonida	Diagnóstico, tratamiento y prevención de la exacerbación de asma en adultos. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS-806-17. 2017. Available from URL: http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/806GER.pdf	60-69
Asma	Depressão	Corticosteroides	Comité Ejecutivo GEMA. GEMA 4.2 - Guía Española para el Manejo del Asma. 2017. Available from URL: https://www.semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos/102-gema-4-2	70-85
			Lougheed MD, Leniere C, Ducharme FM, Licskai C, Dell SD, Rowe BH, FitzGerald MLougheed MD, Leniere C, Ducharme FM, et al. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults: executive summary. Can Respir J. 19(6):e81-8. doi:10.1155/2012/ http://www.respiratoryguidelines.ca/guideline/asthma	70-85
			Comité Ejecutivo GEMA. GEMA 4.2 - Guía Española para el Manejo del Asma. 2017. Available from URL: https://www.semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos/102-gema-4-2	70-85
Asma	Diabetes	Corticosteroides inalatórios	National Asthma Council Australia. Australian Asthma Handbook. 2017. Available from URL: http://www.asthmahandbook.org.au/	60-69
Asma	Diabetes	Corticosteroides orais	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). British guideline on the management of asthma. Edinburgh: SIGN; 2016. (SIGN publication no. 153). Available from URL: http://www.sign.ac.uk	86-100
Asma	Diabetes	Hidrocortisona	Diagnóstico, tratamiento y prevención de la exacerbación de asma en adultos. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS-806-17. 2017. Available from URL: http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/806GER.pdf	60-69
Asma	Diabetes	Metilprednisolona	Diagnóstico, tratamiento y prevención de la exacerbación de asma en adultos. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS-806-17. 2017. Available from URL: http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/806GER.pdf	60-69
Asma	Diabetes	Prednisona	Diagnóstico, tratamiento y prevención de la exacerbación de asma en adultos. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS-806-17. 2017. Available from URL: http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/806GER.pdf	60-69
Asma	Diabetes	Salbutamol	Diagnóstico, tratamiento y prevención de la exacerbación de asma en adultos. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS-806-17. 2017. Available from URL: http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/806GER.pdf	60-69
Asma	Doença cardiovascular	Salbutamol	Diagnóstico, tratamiento y prevención de la exacerbación de asma en adultos. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS-806-17. 2017. Available from URL: http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/806GER.pdf	60-69
Asma	Hipertensão	Corticosteroides orais	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). British guideline on the management of asthma. Edinburgh: SIGN; 2016. (SIGN publication no. 153). Available from URL: http://www.sign.ac.uk	86-100
Asma	Hipertensão	Corticosteroides	Lougheed MD, Leniere C, Ducharme FM, Licskai C, Dell SD, Rowe BH, FitzGerald MLougheed MD, Leniere C, Ducharme FM, et al. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults: executive summary. Can Respir J. 19(6):e81-8. doi:10.1155/2012/ http://www.respiratoryguidelines.ca/guideline/asthma	70-85
Asma	Hipertensão	Corticosteroides orais	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). British guideline on the management of asthma. Edinburgh: SIGN; 2016. (SIGN publication no. 153). Available from URL: http://www.sign.ac.uk	86-100

Continua

DCNT índice	DCNT que compete	Classe terapêutica ou Medicamento que compete	Referência	Domínio 3
Asma	Hipertensão	Inibidores da enzima conversora de angiotensina	Comité Ejecutivo GEMA. GEMA 4.2 - Guía Española para el Manejo del Asma. 2017. Available from URL: https://www.semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos/102-gema-4-2	70-85
Asma	Hipertensão	Metilprednisolona	Diagnóstico, tratamiento y prevención de la exacerbación de asma en adultos. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS-806-17. 2017. Available from URL: http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/806GER.pdf	60-69
Asma	Hipertensão	Prednisona	Diagnóstico, tratamiento y prevención de la exacerbación de asma en adultos. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS-806-17. 2017. Available from URL: http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/806GER.pdf	60-69
Asma	Hipertensão	Salbutamol	Diagnóstico, tratamiento y prevención de la exacerbación de asma en adultos. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS-806-17. 2017. Available from URL: http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/806GER.pdf	60-69
Asma	Osteoporose	Corticosteroides	Lougheed MD, Leniere C, Ducharme FM, Licskai C, Dell SD, Rowe BH, FitzGerald MLougheed MD, Leniere C, Ducharme FM, et al. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults: executive summary. Can Respir J. 19(6):e81-8. doi:10.1155/2012/ http://www.respiratoryguidelines.ca/guideline/asthma	70-85
			Comité Ejecutivo GEMA. GEMA 4.2 - Guía Española para el Manejo del Asma. 2017. Available from URL: https://www.semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos/102-gema-4-2	70-85
Asma	Osteoporose	Corticosteroides inalatórios	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). British guideline on the management of asthma. Edinburgh: SIGN; 2016. (SIGN publication no. 153). Available from URL: http://www.sign.ac.uk	86-100
			National Asthma Council Australia. Australian Asthma Handbook. 2017. Available from URL: http://www.asthmahandbook.org.au/	60-69
Asma	Osteoporose	Corticosteroides orais	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). British guideline on the management of asthma. Edinburgh: SIGN; 2016. (SIGN publication no. 153). Available from URL: http://www.sign.ac.uk	86-100
Asma	Osteoporose	Hidrocortisona	Diagnóstico, tratamiento y prevención de la exacerbación de asma en adultos. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS-806-17. 2017. Available from URL: http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/806GER.pdf	60-69
Asma	Osteoporose	Metilprednisolona	Diagnóstico, tratamiento y prevención de la exacerbación de asma en adultos. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS-806-17. 2017. Available from URL: http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/806GER.pdf	60-69
Asma	Osteoporose	Prednisona	Diagnóstico, tratamiento y prevención de la exacerbación de asma en adultos. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS-806-17. 2017. Available from URL: http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/806GER.pdf	60-69
Demência	Doença cardiovascular	Anticolinesterásico	Guideline Adaptation Committee. Clinical Practice Guidelines and Principles of Care for People with Dementia. Sydney. Guideline Adaptation Committee; 2016. Available from URL: http://sydney.edu.au/medicine/cdpc/resources/dementia-guidelines.php	86-100
Demência	Doença pulmonar	Rivastigmina	Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y tratamiento de la demencia vascular en el adulto en los tres niveles de atención. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 16/03/2017.	70-85
Depressão	Diabetes	Antipsicóticos	National Institute for Health and Care Excellence (2016). Depression in adults: recognition and management. NICE guidelines (CG 90) Available from URL: https://www.nice.org.uk/guidance/cg90	70-85
Depressão	Doença cardiovascular	Amitriptilina	Diagnóstico y tratamiento del trastorno depresivo en el adulto. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS 161-09. 2015.	60-69
			Ministerio de Salud y Protección Social. Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS. 2013. Detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos. Atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente - 2013 Guía No. 22. Bogotá, Colombia	86-100

Continua

DCNT índice	DCNT que compete	Classe terapêutica ou Medicamento que compete	Referência	Domínio 3
Depressão	Doença cardiovascular	Antidepressivo tricíclico	Ministerio de Salud – Chile. Guía clínica depresión en personas de 15 años y más. 2013.	86-100
			National Institute for Health and Care Excellence (2016). Depression in adults: recognition and management. NICE guidelines (CG 90) Available from URL: https://www.nice.org.uk/guidance/cg90	70-85
			Ministerio de Salud y Protección Social. Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS. 2013. Detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos. Atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente - 2013 Guía No. 22. Bogotá, Colombia	86-100
			Working Group of the Clinical Practice Guideline on the Management of Depression in Adults. Clinical Practice Guideline on the Management of Depression in Adults. Ministry of Health, Social Services and Equality. Galician Agency for Health Technology Assessment (avalía-t); 2014. SNS Clinical Practice Guidelines: Avalia-t 2013/06.	70-85
			Chua HC, Chan LL, Chee KS, et al (2012) Chua HC, Chan LL, Chee KS, et al. Ministry of Health clinical practice guidelines: depression. Singapore Med J. 2012;53(2):137-43; quiz 144.	60-69
			Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Depresión en Atención Primaria - Entidades elaboradoras: Distrito Sanitario Málaga y Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga. Servicio Andaluz de Salud (SAS)	60-69
Depressão	Doença cardiovascular	Bupropiona	Working Group of the Clinical Practice Guideline on the Management of Depression in Adults. Clinical Practice Guideline on the Management of Depression in Adults. Ministry of Health, Social Services and Equality. Galician Agency for Health Technology Assessment (avalía-t); 2014. SNS Clinical Practice Guidelines: Avalia-t 2013/06.	70-85
Depressão	Doença cardiovascular	Citalopram	Ministerio de Salud y Protección Social. Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS. 2013. Detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos. Atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente - 2013 Guía No. 22. Bogotá, Colombia	86-100
			Working Group of the Clinical Practice Guideline on the Management of Depression in Adults. Clinical Practice Guideline on the Management of Depression in Adults. Ministry of Health, Social Services and Equality. Galician Agency for Health Technology Assessment (avalía-t); 2014. SNS Clinical Practice Guidelines: Avalia-t 2013/06.	70-85
Depressão	Doença cardiovascular	Duloxetina	Working Group of the Clinical Practice Guideline on the Management of Depression in Adults. Clinical Practice Guideline on the Management of Depression in Adults. Ministry of Health, Social Services and Equality. Galician Agency for Health Technology Assessment (avalía-t); 2014. SNS Clinical Practice Guidelines: Avalia-t 2013/06.	70-85
Depressão	Doença cardiovascular	Escitalopram	Ministerio de Salud – Chile. Guía clínica depresión en personas de 15 años y más. 2013.	86-100
			Working Group of the Clinical Practice Guideline on the Management of Depression in Adults. Clinical Practice Guideline on the Management of Depression in Adults. Ministry of Health, Social Services and Equality. Galician Agency for Health Technology Assessment (avalía-t); 2014. SNS Clinical Practice Guidelines: Avalia-t 2013/06.	70-85
Depressão	Doença cardiovascular	Imipramina	Diagnóstico y Tratamiento de la Depresión en el Adulto Mayor en el Primer Nivel de Atención. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS 194-08. 2012.	60-69
			Diagnóstico y tratamiento del trastorno depresivo en el adulto. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS 161-09. 2015.	60-69
Depressão	Doença cardiovascular	Trazodona	Ministerio de Salud y Protección Social. Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS. 2013. Detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos. Atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente - 2013 Guía No. 22. Bogotá, Colombia	86-100
			Working Group of the Clinical Practice Guideline on the Management of Depression in Adults. Clinical Practice Guideline on the Management of Depression in Adults. Ministry of Health, Social Services and Equality. Galician Agency for Health Technology Assessment (avalía-t); 2014. SNS Clinical Practice Guidelines: Avalia-t 2013/06.	70-85

DCNT índice	DCNT que compete	Classe terapêutica ou Medicamento que compete	Referência	Domínio 3
Depressão	Doença cardiovascular	Venlafaxina	National Institute for Health and Care Excellence (2016). Depression in adults: recognition and management. NICE guidelines (CG 90) Available from URL: https://www.nice.org.uk/guidance/cg90	70-85
			Working Group of the Clinical Practice Guideline on the Management of Depression in Adults. Clinical Practice Guideline on the Management of Depression in Adults. Ministry of Health, Social Services and Equality. Galician Agency for Health Technology Assessment (avalia-t); 2014. SNS Clinical Practice Guidelines: Avalia-t 2013/06.	70-85
			Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Depresión en Atención Primaria - Entidades elaboradoras: Distrito Sanitario Málaga y Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga. Servicio Andaluz de Salud (SAS)	60-69
Depressão	Hipercolesterolemia	Antipsicóticos	National Institute for Health and Care Excellence (2016). Depression in adults: recognition and management. NICE guidelines (CG 90) Available from URL: https://www.nice.org.uk/guidance/cg90	70-85
Depressão	Hipertensão	Amitriptilina	Ministerio de Salud y Protección Social. Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS. 2013. Detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos. Atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente - 2013 Guía No. 22. Bogotá, Colombia	86-100
Depressão	Hipertensão	Bupropiona	Working Group of the Clinical Practice Guideline on the Management of Depression in Adults. Clinical Practice Guideline on the Management of Depression in Adults. Ministry of Health, Social Services and Equality. Galician Agency for Health Technology Assessment (avalia-t); 2014. SNS Clinical Practice Guidelines: Avalia-t 2013/06.	70-85
Depressão	Hipertensão	Desvenlafaxina	Ministerio de Salud – Chile. Guía clínica depresión en personas de 15 años y más. 2013.	86-100
			Ministerio de Salud y Protección Social. Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS. 2013. Detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos. Atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente - 2013 Guía No. 22. Bogotá, Colombia	86-100
Depressão	Hipertensão	Duloxetina	National Institute for Health and Care Excellence (2016). Depression in adults: recognition and management. NICE guidelines (CG 90) Available from URL: https://www.nice.org.uk/guidance/cg90	70-85
			Ministerio de Salud y Protección Social. Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS. 2013. Detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos. Atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente - 2013 Guía No. 22. Bogotá, Colombia	86-100
			Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Depresión en Atención Primaria - Entidades elaboradoras: Distrito Sanitario Málaga y Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga. Servicio Andaluz de Salud (SAS)	60-69
Depressão	Hipertensão	Venlafaxina	Diagnóstico y tratamiento del transtorno depresivo en el adulto. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS 161-09. 2015.	60-69
			National Institute for Health and Care Excellence (2016). Depression in adults: recognition and management. NICE guidelines (CG 90) Available from URL: https://www.nice.org.uk/guidance/cg90	70-85
			Ministerio de Salud y Protección Social. Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS. 2013. Detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos. Atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente - 2013 Guía No. 22. Bogotá, Colombia	86-100
			Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Depresión en Atención Primaria - Entidades elaboradoras: Distrito Sanitario Málaga y Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga. Servicio Andaluz de Salud (SAS)	60-69
Depressão	HPB	Imipramina	Diagnóstico y Tratamiento de la Depresión en el Adulto Mayor en el Primer Nivel de Atención. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS 194-08. 2012.	60-69
Depressão	Doença pulmonar	Carbonato de Lítio	Diagnóstico y tratamiento del transtorno depresivo en el adulto. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS 161-09. 2015.	60-69

Continua

DCNT índice	DCNT que compete	Classe terapêutica ou Medicamento que compete	Referência	Domínio 3
Diabetes	Doença cardiovascular	Metformina	Redmon B, Caccamo D, Flavin P, Michels R, O'Connor P, Roberts J, Smith S, Sperl-Hillen J. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Adults. Updated July 2014.	70-85
			Diagnóstico y Tratamiento de Diabetes en el Adulto Mayor Vulnerable. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS 657-13. 2013.	60-69
			Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el primer nivel de atención. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS 718-14. 2014.	60-69
Diabetes	Doença cardiovascular	Pioglitazona	National Institute for Health and Care Excellence 2015). Type 2 diabetes in adults: management. NICE guidelines (NG 28) Available from URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng28	70-85
			Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Cheng AYY. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Introduction. <i>Can J diabetes</i> . 2013;37 Suppl 1:S1-3.	60-69
			Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el primer nivel de atención. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS 718-14. 2014.	60-69
Diabetes	Osteoporose	Pioglitazona	National Institute for Health and Care Excellence 2015). Type 2 diabetes in adults: management. NICE guidelines (NG 28) Available from URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng28	70-85
			Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Cheng AYY. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Introduction. <i>Can J diabetes</i> . 2013;37 Suppl 1:S1-3.	60-69
Diabetes	Pulmonar	Metformina	Redmon B, Caccamo D, Flavin P, Michels R, O'Connor P, Roberts J, Smith S, Sperl-Hillen J. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Adults. Updated July 2014.	70-85
			Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el primer nivel de atención. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS 718-14. 2014.	60-69
Diabetes	Doença cardiovascular	Tiazolidinedionas	Ministry of Health Malaysia. Health Technology Assessment Unit. Primary & Secondary Prevention of Cardiovascular Disease 2017.	60-69
Diabetes / Hipertensão	Doença cardiovascular	Enalapril	Diagnóstico y Tratamiento de Diabetes en el Adulto Mayor Vulnerable. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS 657-13. 2013.	60-69
Diabetes / Hipertensão	Doença cardiovascular	Lisinopril	Diagnóstico y Tratamiento de Diabetes en el Adulto Mayor Vulnerable. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS 657-13. 2013.	60-69
Diabetes / Hipertensão	Doença cardiovascular	Metoprolol	Diagnóstico y Tratamiento de Diabetes en el Adulto Mayor Vulnerable. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS 657-13. 2013.	60-69
Diabetes / Hipertensão	Doença cardiovascular	Ramipril	Diagnóstico y Tratamiento de Diabetes en el Adulto Mayor Vulnerable. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS 657-13. 2013.	60-69
Diabetes / Hipertensão	Doença pulmonar	Metoprolol	Diagnóstico y Tratamiento de Diabetes en el Adulto Mayor Vulnerable. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS 657-13. 2013.	60-69

Continua

DCNT índice	DCNT que compete	Classe terapêutica ou Medicamento que compete	Referência	Domínio 3
Diabetes / Hipertensão	Doença pulmonar	Nifedipina	Diagnóstico y Tratamiento de Diabetes en el Adulto Mayor Vulnerable. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS 657-13. 2013.	60-69
Doença arterial coronariana	Doença pulmonar	Betabloqueador	Goblirsch G, Bershow S, Cummings K, Hayes R, Kokoszka M, Lu Y, Sanders D, Zarling K. Institute for Clinical Systems Improvement. Stable Coronary Artery Disease. Updated May 2013.	60-69
			Goblirsch G, Bershow S, Cummings K, Hayes R, Kokoszka M, Lu Y, Sanders D, Zarling K. Institute for Clinical Systems Improvement. Stable Coronary Artery Disease. Updated May 2013.	60-69
DPOC	Diabetes	Agonista dos receptores adrenérgicos β_2 de longa duração	Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo; 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N° 2011/6. Spain.	60-69
DPOC	Diabetes	Corticosteroides	Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. Chest. 2015;147(4):894-942. doi:10.1378/chest.14-1676	86-100
			Montes de Oca M, López Varela MV, Acuña A, et al. ALAT-2014 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Clinical Practice Guidelines: questions and answers. Arch Bronconeumol. 2015;51(8):403-416.	70-85
DPOC	Hipertensão	Agonista dos receptores adrenérgicos β_2	Ministerio De Salud. Guía Clínica Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica de tratamiento ambulatorio. Santiago: MINSAL, 2013	70-85
			Department of Veterans Affairs. Department of Defense. VA/DoD clinical practice guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease. Washington, DC. 2014.	60-69
DPOC	Hipertensão	Agonista dos receptores adrenérgicos β_2 de longa duração	Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo; 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N° 2011/6. Spain.	60-69
DPOC	HPB	Antagonista dos receptores muscarínicos	Department of Veterans Affairs. Department of Defense. VA/DoD clinical practice guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease. Washington, DC. 2014.	60-69
DPOC	Osteoporose	Corticosteroides	Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. Chest. 2015;147(4):894-942. doi:10.1378/chest.14-1676	86-100
			Montes de Oca M, López Varela MV, Acuña A, et al. ALAT-2014 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Clinical Practice Guidelines: questions and answers. Arch Bronconeumol. 2015;51(8):403-416.	70-85
DPOC	Osteoporose	Corticosteroides orais	National Institute for Health and Care Excellence (2010- updated 2015). Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. NICE guideline (CG101). Available from URL: https://www.nice.org.uk/guidance/cg101	70-85
Fibrilação atrial	HPB	Disopiramida	Diagnóstico y Tratamiento de la Fibrilación Auricular. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS-014-08. 2011	70-85
Fibrilação atrial	Doença pulmonar	Amiodarona	January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2014;130(23):2071-2104.	70-85

Continuação

DCNT índice	DCNT que compete	Classe terapêutica ou Medicamento que compete	Referência	Domínio 3
Fibrilação atrial	Doença pulmonar	Atenolol	Diagnóstico y Tratamiento de la Fibrilación Auricular. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS-014-08. 2011	70-85
Fibrilação atrial	Doença pulmonar	Esmolol	Diagnóstico y Tratamiento de la Fibrilación Auricular. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS-014-08. 2011	70-85
			Diagnóstico y Tratamiento de la Fibrilación Auricular. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS-014-08. 2011	70-85
Fibrilação atrial	Doença pulmonar	Metoprolol	Diagnóstico y Tratamiento de la Fibrilación Auricular. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS-014-08. 2011	70-85
Fibrilação atrial	Doença pulmonar	Propafenona	Diagnóstico y Tratamiento de la Fibrilación Auricular. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS-014-08. 2011	70-85
			January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. <i>Circulation</i> . 2014;130(23):2071-2104.	70-85
Fibrilação atrial	Doença pulmonar	Propranolol	Diagnóstico y Tratamiento de la Fibrilación Auricular. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS-014-08. 2011	70-85
Fibrilação atrial	Doença pulmonar	Sotalol	Diagnóstico y Tratamiento de la Fibrilación Auricular. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; IMSS-014-08. 2011	70-85
			January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. <i>Circulation</i> . 2014;130(23):2071-2104.	70-85
Hipercolesterolemia	Diabetes	Ácido nicotínico (niacina)	Malaysia Health Technology Assessment Section (MaHTAS). Medical Development Division, Ministry of Health Malaysia. Management of Dyslipidaemia (5 th edition). 2017.	60-69
Hipertensão	Doença pulmonar	Betabloqueador	Department of Veterans Affairs. Department of Defense. VA/DoD Clinical Practice Guideline For The Diagnosis And Management Of Hypertension In The Primary Care Setting. Washington, DC. 2014.	60-69
			Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic heart failure. Edinburgh: SIGN; 2016. (SIGN publication no. 147). Available from URL: http://www.sign.ac.uk	70-85
Insuficiência cardíaca	Doença pulmonar	Metoprolol	Prevención, diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica en adultos en los tres niveles de atención. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; ISSSTE-722-14. 2015.	60-69
Osteoartrite	Diabetes	Anti-inflamatórios não esteroidais	Tuncer T. Evidence-Based Recommendations for the Management of Knee Osteoarthritis: A Consensus Report of the Turkish League Against Rheumatism. <i>Turkish J Rheumatol</i> . 2012;27(1):1-17.	70-85
			Malaysia Health Technology Assessment Section (MaHTAS). Medical Development Division, Ministry of Health Malaysia. Management of Osteoarthritis (2nd Edition). 2013.	60-69
Osteoartrite	Doença cardiovascular	Anti-inflamatórios não esteroidais não seletivos	Malaysia Health Technology Assessment Section (MaHTAS). Medical Development Division, Ministry of Health Malaysia. Management of Osteoarthritis (2nd Edition). 2013.	60-69
Osteoartrite	Doença cardiovascular	Celecoxibe	Malaysia Health Technology Assessment Section (MaHTAS). Medical Development Division, Ministry of Health Malaysia. Management of Osteoarthritis (2nd Edition). 2013.	70-85

Continua

DCNT índice	DCNT que compete	Classe terapêutica ou Medicamento que compete	Referência	Domínio 3
Osteoartrite	DRGE	Inibidores da cox-2/ anti-inflamatórios não esteroidais	National Institute for Health and Care Excellence (2014). Osteoarthritis: care and management. NICE guideline (CG 177) Available from URL: https://www.nice.org.uk/guidance/cg177	70-85
Osteoartrite	Hipercolesterolemia	Anti-inflamatórios não esteroidais	Tuncer T. Evidence-Based Recommendations for the Management of Knee Osteoarthritis: A Consensus Report of the Turkish League Against Rheumatism. Turkish J Rheumatol. 2012;27(1):1-17.	70-85
Osteoartrite	Hipertensão	Anti-inflamatórios não esteroidais	Malaysia Health Technology Assessment Section (MaHTAS). Medical Development Division, Ministry of Health Malaysia. Management of Osteoarthritis (2nd Edition). 2013.	70-85
			Tuncer T. Evidence-Based Recommendations for the Management of Knee Osteoarthritis: A Consensus Report of the Turkish League Against Rheumatism. Turkish J Rheumatol. 2012;27(1):1-17.	86-100
Osteoartrite	Doença pulmonar	Anti-inflamatórios não esteroidais não seletivos	Malaysia Health Technology Assessment Section (MaHTAS). Medical Development Division, Ministry of Health Malaysia. Management of Osteoarthritis (2nd Edition). 2013.	60-69
Osteoporose	Doença cardiovascular	Terapia de reposição hormonal	Li-Yu J, Perez EC, Canete A, Bonifacio L, Llamado LQ, Martinez R, et al. Li-Yu J, Perez EC, Cañete A, et al. Consensus statements on osteoporosis diagnosis, prevention, and management in the Philippines. Int J Rheum Dis. 2011;14(3):223-238.	60-69
Osteoporose	Doença cardiovascular	Bisfosfonatos	Bureau of Health Promotion. Department of Health, ROC (Taiwan). Taiwan Osteoporosis Practice Guidelines. 2011.	60-69
			Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. Edinburgh: SIGN; 2015. (SIGN publication no. 142). [March 2015]. Available from URL: http://www.sign.ac.uk	60-69
Osteoporose	Doença cardiovascular	Ranelato de estrôncio	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. Edinburgh: SIGN; 2015. (SIGN publication no. 142). [March 2015]. Available from URL: http://www.sign.ac.uk	60-69
Osteoporose	DRGE	Alendronato de sódio	Allen S, Forney-Gorman A, Homan M, Kearns A, Kramlinger A, Sauer M. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. Updated July 2017.	60-69
			Li-Yu J, Perez EC, Canete A, Bonifacio L, Llamado LQ, Martinez R, et al. Li-Yu J, Perez EC, Cañete A, et al. Consensus statements on osteoporosis diagnosis, prevention, and management in the Philippines. Int J Rheum Dis. 2011;14(3):223-238.	60-69
			Diagnostico Y Tratamiento de osteoporosis en Mujeres Posmenopáusicas. Mexico: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2017.	60-69
Osteoporose	DRGE	Bifosfonatos	Bureau of Health Promotion. Department of Health, ROC (Taiwan). Taiwan Osteoporosis Practice Guidelines. 2011.	60-69
			Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. Edinburgh: SIGN; 2015. (SIGN publication no. 142). [March 2015]. Available from URL: http://www.sign.ac.uk	60-69
			Khan A, Fortier M, Reid R, Abramson BL, Blake J, Desindes S, et al. Osteoporosis in menopause. J Obstet Gynaecol Can [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2017 Oct 11];36(9):839-40. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/Khan A, Fortier M, MENOPAUSE AND OSTEOPOROSIS WORKING GROUP. Osteoporosis in menopause. J Obstet Gynaecol Can. 2014;36(9):839-840.	60-69
			González-Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X; en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Clinical practice guidelines for postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis. Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism (3rd updated version 2014). Rev Clin Esp. 2015 Dec;215(9):515-26.	70-85

Conclusão

DCNT índice	DCNT que compete	Classe terapêutica ou Medicamento que compete	Referência	Domínio 3
Osteoporose	DRGE	Ibandronato de sódio	Allen S, Forney-Gorman A, Homan M, Kearns A, Kramlinger A, Sauer M. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. Updated July 2017.	70-85
Osteoporose	DRGE	Riseditronato sódico	Allen S, Forney-Gorman A, Homan M, Kearns A, Kramlinger A, Sauer M. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. Updated July 2017.	70-85
			Li-Yu J, Perez EC, Canete A, Bonifacio L, Llamado LQ, Martinez R, et al. Li-Yu J, Perez EC, Cañete A, et al. Consensus statements on osteoporosis diagnosis, prevention, and management in the Philippines. Int J Rheum Dis. 2011;14(3):223-238.	70-85
			Diagnostico Y Tratamiento de osteoporosis en Mujeres Posmenopáusicas. Mexico: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2017.	60-69
Osteoporose	Hipertensão	Ranelato de estrôncio	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. Edinburgh: SIGN; 2015. (SIGN publication no. 142). [March 2015]. Available from URL: http://www.sign.ac.uk	60-69
Prevenção de doença cardiovascular/hipercolesterolemia	Diabetes	Sequestrador de ácidos biliares	National Institute for Health and Care Excellence (2014). Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification (CG 181). Available from URL: https://www.nice.org.uk/guidance/cg181	70-85
Prevenção de doença cardiovascular/hipercolesterolemia	Diabetes	Ácido nicotínico (niacina)	National Institute for Health and Care Excellence (2014). Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification (CG 181). Available from URL: https://www.nice.org.uk/guidance/cg181	70-85

DCNT: doença crônica não transmissível. DRGE: doença do refluxo gastroesofágico. HPB: hiperplasia prostática benigna.

APÊNDICE B - Processo de codificação ATC dos medicamentos usados pelos idosos do Estudo SABE.

Os medicamentos em uso pelos idosos foram codificados de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde, *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC). A codificação foi realizada por 2 farmacêuticas de acordo com o website da OMS (https://www.whooc.no/atc_ddd_index/). No entanto, o código ATC apresenta algumas limitações. Por exemplo, diversos fitoterápicos ou combinações de fármacos em medicamentos manipulados não apresentam código ATC. Assim, foi realizado um consenso entre as 2 farmacêuticas responsáveis pela codificação e uma docente especialista da área. As decisões tomadas para codificação dos medicamentos estão descritas a seguir.

Para os casos em que há mais de uma opção de código e o idoso não sabe o motivo do uso, foi codificado com o ATC para indicação mais usual. Exemplo: prednisona = H02AB07.

O Quadro 8 apresenta as decisões tomadas para medicamentos sem código ATC.

Quadro 8 – Racional para a classificação dos medicamentos sem código ATC.

Medicamento	Racional para classificação
Manipulados	Criado código próprio para as combinações não cadastradas no ATC Exemplo: Alopurinol + Rosuvastatina = MANI003
Fitoterápicos	Criado código próprio Exemplo: <i>Passiflora incarnata</i> = FITO100
Homeopáticos	Codificados como HOME Não foram codificados individualmente
Florais	Codificados como FLORAL Não foram codificados individualmente
Chás	Codificados como CHAS Não foram codificados individualmente
Combinações/associações sem código ATC e sem substância principal	Criado código próprio Exemplos: Glucosamina + condroitina = ASS001 Finasterida + tansulosina = ASS002

Fonte: Autor.

ATC: *Anatomical Therapeutic Chemical*.

Combinações não presentes no site da ANVISA foram consideradas como medicamento manipulado e codificado individualmente. Exemplo, idoso relata usar a combinação Diacereína + Tramadol + Ciclobenzaprina. O produto conhecido como “Garrafada” (Insulina natural + casca de mangaba + quinia roxa + carqueja + pau tenente +

pata de vaca) foi classificado como OUTROS FITO.

As substâncias com álcool na composição foram classificadas com o código próprio e individual de FITO. São elas:

- Folha de Jaqueira + álcool
- Semente de abacate + álcool
- Álcool de cereais + alho
- Folha de Jaqueira + álcool

Crems ou hidratantes fotoprotetores não foram codificados. Produtos que foram considerados alimentos e não codificados foram: *cramberry*, extrato de própolis, mel com própolis, sucupira, Stagutt detox, geleia real, ômega-3, Hiline Yakut, cafeína anidra, emplastro de pimenta, farinha de maracujá, farinha de berinjela, farinha de banana verde. Óleos diversos (ômega-3, óleo de girassol, óleo de sucupira, óleo de copaíba, óleo de coco, óleo de chia) também foram considerados alimentos e não foram codificados, exceto o óleo mineral (ATC: A06AG06).

Além disso, vale ressaltar que em alguns casos o idoso usava o medicamento para indicação diferente da descrita no ATC. Nestes casos o medicamento foi codificado de acordo com o ATC mais usual (Quadro 9).

Quadro 9 – Código ATC selecionado para os medicamentos em uso com indicação diferente da cadastrada no ATC.

Medicamento	Motivo do uso	Código ATC usado
Hidroxizina	Antialérgico	N05BB01 hidroxizina
Prometazina	Para dormir, calmante	R06AD02 prometazina
Cloroquina	Osteoartrite	P01BA01 cloroquina
Apevitin BC® (Cloridrato de ciproptadina + vitamina B1 + vitamina B2)	Para estimular o apetite	A11EX complexo vitamínico B, outras combinações

Fonte: Autor.

ATC: *Anatomical Therapeutic Chemical*.

Por último, alguns medicamentos ou suplementos não apresentam uma classificação individual no ATC. Assim, estas foram classificadas de forma genérica ou de acordo com a principal substância da composição (Quadro 10).

Quadro 10 – Código ATC usado para medicamentos ou suplementos sem classificação individual no ATC.

Medicamento ou suplemento usado pelo idoso	Código ATC usado	Descrição código ATC
Aminaftona	C05CX	Outros agentes estabilizadores capilares
Cetaphil	D11AX	Outros dermatológicos
Colágeno	V06B	Suplementos de proteína
Creme Lanette	D02AX	Outros emolientes e protetores
Dexclorfeniramina + Betametasona	R06AB52	Dexclorfeniramina, combinações
Disfor (Proteínas + vitaminas mais cálcio)	V06DX	Outras combinações de nutrientes
Fórmula ortomolecular	A11JB	Vitaminas with minerais
Gaviscon (alginato de sódio, bicarbonato de sódio e carbonato de cálcio)	A02AX	Antiácidos, outras combinações
Gelatina hidrolizada	V06B	Suplementos de proteína
Imecap Hair (Piridoxina + Biotina + Cromo + Selênio + Zinco	A11AA03	Multivitaminas e outros minerais, incl. combinações
Levedo de cerveja Unilife (proteínas, sais minerais e vitaminas do complexo B)	A11EX	Complexo vitamínico B, outras combinações
Loxoprofeno	M01AX	Outros agentes anti-inflamatórios e antirreumáticos, não esteroides
Matrice (colágeno, vitaminas A, C e E, zinco e manganês)	V06B	Suplementos de proteína
Metronidazol + Nistatina	P01AB51	Metronidazol, combinações
Neomicina + Bacitracina	A07AA51	Neomicina, combinações
Nutrison / Nutren Senior / Sustagen / Infatrini / Ensure/ Fortifit Pro	V06DB	Gordura / carboidratos / proteínas / minerais / vitaminas, combinações
Óleo ou pomada de AGE	D02AX	Outros emolientes e protetores
Estimulante (Carboidratos + Fibra alimentar + Cálcio + Fósforo)	V06DX	Outras combinações de nutrientes
Vick Vaporube (mentol, cânfora, óleo de eucalipto)	R01AX30	Combinações, outras preparações nasais
Vitamina C + Zinco (Vitacon)	A11GB	Ácido ascórbico, combinações

APÊNDICE C – Artigo publicado na PLoS ONE.²¹

RESEARCH ARTICLE

Non-Communicable Disease Clinical Practice Guidelines in Brazil: A Systematic Assessment of Methodological Quality and Transparency

Caroline de Godoi Rezende Costa Molino¹, Nicolina Silvana Romano-Lieber²,
Eliane Ribeiro³, Daniela Oliveira de Melo^{4*}

1 Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, Brazil, **2** Department of Public Health Practice, School of Public Health, University of São Paulo, São Paulo, Brazil, **3** University of São Paulo Hospital, Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, Brazil, **4** Department of Biological Sciences, Institute of Environmental Sciences, Chemical and Pharmaceutical, Federal University of São Paulo, Diadema, São Paulo, Brazil

* melo.daniela@unifesp.br

OPEN ACCESS

Citation: Molino CdGRC, Romano-Lieber NS, Ribeiro E, de Melo DO (2016) Non-Communicable Disease Clinical Practice Guidelines in Brazil: A Systematic Assessment of Methodological Quality and Transparency. PLoS ONE 11(11): e0166367. doi:10.1371/journal.pone.0166367

Editor: Siew Hua Gan, Universiti Sains Malaysia, MALAYSIA

Received: July 8, 2016

Accepted: October 27, 2016

Published: November 15, 2016

Copyright: © 2016 Molino et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: CGRCM is supported by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), process number 164700/2015-3. The funding source did not influence the content of this study.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abstract

Background

Annually, non-communicable diseases (NCDs) kill 38 million people worldwide, with low and middle-income countries accounting for three-quarters of these deaths. High-quality clinical practice guidelines (CPGs) are fundamental to improving NCD management. The present study evaluated the methodological rigor and transparency of Brazilian CPGs that recommend pharmacological treatment for the most prevalent NCDs.

Methods

We conducted a systematic search for CPGs of the following NCDs: asthma, atrial fibrillation, benign prostatic hyperplasia, chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure, coronary artery disease and/or stable angina, dementia, depression, diabetes, gastroesophageal reflux disease, hypercholesterolemia, hypertension, osteoarthritis, and osteoporosis. CPGs comprising pharmacological treatment recommendations were included. No language or year restrictions were applied. CPGs were excluded if they were merely for local use and referred to NCDs not listed above. CPG quality was independently assessed by two reviewers using the Appraisal of Guidelines Research and Evaluation instrument, version II (AGREE II).

Main Findings

"Scope and purpose" and "clarity and presentation" domains received the highest scores. Sixteen of 26 CPGs were classified as low quality, and none were classified as high overall quality. No CPG was recommended without modification (77% were not recommended at all). After 2009, 2 domain scores ("rigor of development" and "clarity and presentation") increased (61% and 73%, respectively). However, "rigor of development" was still rated < 30%.

Conclusion

Brazilian healthcare professionals should be concerned with CPG quality for the treatment of selected NCDs. Features that undermined AGREE II scores included the lack of a multi-disciplinary team for the development group, no consideration of patients' preferences, insufficient information regarding literature searches, lack of selection criteria, formulating recommendations, authors' conflict of interest disclosures, and funding body influence.

Introduction

Non-communicable diseases (NCDs) are considered major public health problems, strongly affecting the poorest and most vulnerable population groups [1,2]. NCDs kill 38 million people worldwide each year, and 28 million of these deaths occur in low and middle-income countries. Due to NCD healthcare burdens, the World Health Organization (WHO) has emphasized a need for improving NCD treatment [1–3].

High-quality clinical practice guidelines (CPGs) are fundamental for improving healthcare management, as they are special tools that translate scientific research findings, provide explicit recommendations, and support evidence-based decision making [4,5]. CPG implementation is essential for improving NCD control and patient quality of life, as well as optimizing drug utilization and healthcare resources [6–8]. However, several studies have identified CPGs that suffer from low to moderate quality, which call into question the reliability of such measures among healthcare professionals and managers [9–18].

Several tools have been developed worldwide for evaluating CPG quality [19,20]. For instance, the Appraisal of Guidelines Research and Evaluation instrument [21] version II (AGREE II), published in 2009, has been extensively used, validated in several languages, and covers essential information for comprehensive CPG evaluation [19,20]. Several studies worldwide have been conducted for assessing CPG quality using the AGREE II [9–11,16–18,22–25]; however, very little is known regarding CPG quality among low income countries [10]. To date, only one study has evaluated CPG quality in Brazil [18], and none have critically assessed CPGs for NCD treatment quality within a Brazilian sample. Thus, the present study evaluated the methodological rigor and transparency of Brazilian CPGs that recommend pharmacological treatment for the most prevalent NCDs.

Methods

Search

The following chronic conditions were selected: asthma, atrial fibrillation, benign prostatic hyperplasia, chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure, coronary artery disease and/or stable angina, dementia, depression, diabetes, gastroesophageal reflux disease, hypercholesterolemia, hypertension, osteoarthritis, and osteoporosis. These conditions were selected given their high observed prevalence within primary care settings [26–34]. We also included CPGs for rheumatic arthritis and Alzheimer's disease given their high relevance for elderly adults.

We conducted a comprehensive literature search on October 30, 2015: MEDLINE (by PubMed) [35], LILACS (by Virtual Health Library website) [36], and Cochrane Library [37]. On September 9, 2015, we searched the National Guideline Clearinghouse [38] database. [S1 Table](#) contains the full search strategies used for all databases.

We also searched Google for the following (on September 9, 2015): “clinical guidelines” or “therapeutic guidelines” or “clinical protocol” or “clinical practice guidelines” and “Brazil” for each NCD. Finally, we searched for CPGs on the Brazilian Ministry of Health website (on October 31, 2015) available at: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/840-sctie-raiz/daf-raiz/cgceaf-raiz/cgceaf/13-cgceaf/11646-pcdt>.

Guideline selection

A CPG was defined according to the Institute of Medicine: “clinical practice guidelines are statements that include recommendations intended to optimize patient care that are informed by a systematic review of evidence and an assessment of the benefits and harms of alternative care options” ([39], p4). Inclusion criteria were CPGs that comprised pharmacological treatment recommendations. No language or year restrictions were applied. Exclusion criteria included CPGs without pharmacological treatment recommendations, were only for local use, and/or referred to chronic conditions not already mentioned.

Two independent reviewers first assessed paper titles and abstracts for potential eligibility. Second, reviewers independently screened each full-text article for inclusion criteria. Finally, we checked medical society and Brazilian Ministry of Health websites for any supplemental material. Discrepancies at any stage were resolved through discussion between the two reviewers. When necessary, a third reviewer was included.

Data extraction and quality appraisal

One reviewer performed the data extraction. Next, a second reviewer checked the extraction. Included CPGs were assessed according to specific NCDs, publication year, publisher, guideline type (formulated or adapted), guideline references, funding, and quality appraisal.

CPG quality was assigned using the AGREE II instrument [21]. This instrument was chosen because it is a validated tool in Brazil [40] and is widely used [10,20,41]. The AGREE II comprises 23 items, which are grouped into 6 domains, as well as 2 overall assessment items that allow reviewers to rate overall CPG quality and recommend its use [42]. Items are rated on a 7-point scale: 1 (strongly disagree; there is no relevant information or the concept is poorly described) to 7 (strongly agree; quality of information is excellent and all criteria listed in the AGREE II User’s Manual are met) [21]. Reviewers judged the overall CPG quality taking into account all 23 items in accordance with the AGREE II User’s Manual [21].

Two independent reviewers (CGRCM and DOM) assessed CPG quality. The reviewers were trained on the AGREE II instrument as described in [S1 Appendix](#). The reviewers had not previously authored any CPGs. Discrepancies in ratings were verified by calculating Kappa coefficients using VassarStats [43] for each CPG. Kappa coefficients were considered discrepant when ≤ 0.4 , based on Landis and Koch’s criteria [44]. For discrepant CPGs, we identified domains that revealed high discrepancy using a concordance calculator developed by McMaster University [45]. The reviewers then discussed and independently reviewed high discrepant domains. Finally, domain scores were calculated according to the AGREE II User’s Manual.

Analyses

According to the AGREE II User’s Manual, domain scores must not be calculated as a single quality score. The scores of each domain are determined by the total item score percentage with reference to the range between maximum and minimum scores of that particular domain [42].

Despite having no validated method for an overall classification [42], we decided to adopt a metric for overall CPG quality, as shown in [S1 Fig](#). We prioritized domain 3 for classifying the overall quality since this domain evaluates methodological rigor during CPG development. Other studies have used different classification metrics for determining overall quality [16,46,47]. Then, to differentiate CPGs' quality regarding other domain scores, we divided it into high, moderate, and low categories with A to C grading. Thus, overall quality was divided into 9 types according to domain 3 and 2 other domains scores ([S1 Fig](#)).

Mann-Whitney test was used to test significant difference in domain scores between CPG published before and in/after 2009 (AGREE II publication year). P-values less than 0.05 were considered statistically significant.

Results

The search strategy retrieved 661 records, of which 58 were considered for full-text screening; 26 met our eligibility criteria and were assessed using the AGREE II ([Fig 1](#)). See [S2 Table](#) for excluded CPG details.

Most of the included CPGs were published in/after 2009 (85%). None conducted a systematic review of the literature, explicitly declared funding sources, or claimed to be an adapted CPG. [Table 1](#) shows general characteristics and AGREE II scores of the included CPGs. Few CPGs were published by the Ministry of Health (6; 23%). Regarding the chronic conditions reviewed, only guidelines for dementia treatment were not found. Diabetes mellitus CPGs were the most common. Only two domains ("scope and purpose" and "clarity and presentation") obtained scores greater than 60%. Most domains scored less than 30%.

[Fig 2](#) shows that most CPGs were classified as low quality (16; 62%). None were classified as high quality.

In terms of whether reviewers would recommend implementing the CPG, we observed that none should be recommended without modifications, and 77% should not be recommended at all. Only CPGs from the Ministry of Health were recommended contingent on modifications.

Improvement in domain scores was observed when comparing CPGs published before and in/after 2009 ([Fig 3](#)). However, only 2 domain scores ("rigor of development" and "clarity and presentation") demonstrated a significant improvement ($p < 0.05$).

Discussion

We performed a systematic search of Brazilian CPGs for treating the most prevalent NCDs within primary care settings. Except for dementia, we identified 26 CPGs, with diabetes mellitus as the most common. Most CPGs had been created in the last 5 years; yet, none were of particularly high quality, and most were not recommended by our reviewers. Specifically, 62% of the selected CPGs were deemed "low quality": low-A (8%), low-B (39%), and low-C (15%). In essence, most of the CPGs scored less than 30% on the "rigor of development" domain. This domain evaluated how evidence for the CPG was assembled and synthesized, how recommendations were formulated, and how the CPG would be updated. Given the deficiencies within this metric, we can conclude poor quality of our selected CPGs. Similar to our findings, Chinese CPGs have been evaluated for poor quality, particularly presenting low scores on the "rigor of development" domain [74–77].

Another important finding was that CPGs published in/after 2009 (AGREE II publication) were rated more positively within 2 domains: "rigor of development" and "clarity and presentation." One prior study evaluating CPGs published between 1980 and 2007 observed improvement over time in most domains [10]. However, domain scores were still moderate to

Fig 1. Flowchart of clinical practice guidelines selection.

doi:10.1371/journal.pone.0166367.g001

low [10]. In contrast to these findings, “scope and purpose,” “stakeholder involvement,” and “applicability” domains did not improve post-2009 in the present study. These differences might be explained, in part, by sample size issues, country of origin, and publication year. While we only evaluated 26 Brazilian CPGs, the aforementioned study assessed 42 CPGs across different continents. Additionally, we believe that international CPGs obtain greater scores because the AGREE instrument has been used worldwide since 2003 [20]. The first AGREE version was not validated in Brazil, and AGREE II was not available until 2009. It is interesting to note that only Ministry of Health guidelines were recommended by our reviewers. This result may be explained by the fact that the Ministry of Health guidelines presented better scores in the “rigor of development” domain, with a minimum of 41%. In addition, these guidelines reported AGREE use for developing CPGs, which may be associated with higher quality when compared to others.

Table 1. Characteristics of 26 Brazilian CPGs for the treatment of NCDs and AGREE II scores for each CPG. Domain scores >60% are highlighted in bold and CPGs are sorted according to domain 3 score (from highest to lowest in each disease category).

Chronic condition	Publisher	Year of publication	Domain 1 Scope and purpose	Domain 2 Stakeholder involvement	Domain 3 Rigor of development	Domain 4 Clarity and presentation	Domain 5 Applicability	Domain 6 Editorial independence	Overall Guideline Assessment Overall rating Would reviewers recommend? Yes with modification No
Alzheimer's disease	Ministry of Health [48]	2013	72%	42%	42%	67%	31%	42%	67%
	Brazilian Medical Association [49]	2011	61%	25%	30%	47%	2%	38%	33%
Asthma	Ministry of Health [50]	2013	72%	36%	41%	81%	33%	42%	67%
	Medical Societies [51]	2012	42%	47%	20%	86%	42%	21%	33%
Atrial fibrillation	Medical Societies [52]	2009	3%	8%	19%	100%	25%	29%	17%
Benign prostatic hyperplasia	Brazilian Medical Association [53]	2006	36%	22%	18%	53%	10%	42%	25%
Chronic obstructive pulmonary disease	Ministry of Health [54]	2013	72%	42%	42%	81%	33%	42%	58%
	Brazilian Medical Association [55]	2012	56%	8%	26%	58%	10%	33%	33%
	Medical Societies [56]	2004	28%	17%	11%	42%	27%	0%	0%
	Medical Societies [57]	2012	39%	3%	30%	67%	13%	46%	33%
Congestive heart failure	Medical Societies [58]	2014	61%	33%	24%	86%	31%	21%	17%
Coronary artery disease	Brazilian Medical Association [59]	2011	64%	22%	24%	47%	2%	38%	25%
Depression	Medical Societies [60]	2015	33%	3%	34%	100%	40%	17%	33%
Diabetes	Medical Societies [61]	2014	58%	8%	23%	83%	23%	29%	17%
	Brazilian Medical Association [62]	2011	75%	39%	22%	75%	35%	17%	33%
Gastroesophageal reflux disease	Brazilian Medical Association [63]	2004	78%	14%	21%	39%	2%	17%	25%
	Brazilian Medical Association [64]	2011	33%	17%	21%	44%	0%	38%	25%
Hypercholesterolemia	Ministry of Health [65]	2013	72%	42%	41%	75%	31%	42%	58%
	Medical Societies [66]	2013	50%	6%	16%	36%	17%	4%	8%
Hypertension	Brazilian Medical Association [67]	2004	31%	8%	20%	28%	8%	54%	25%
	Medical Societies [68]	2010	11%	11%	18%	86%	35%	46%	25%
Osteoarthritis	Brazilian Medical Association [69]	2011	39%	22%	27%	61%	0%	33%	25%

(Continued)

Table 1. (Continued)

Chronic condition	Publisher	Year of publication	Domain 1 Scope and purpose	Domain 2 Stakeholder involvement	Domain 3 Rigor of development	Domain 4 Clarity and presentation	Domain 5 Applicability	Domain 6 Editorial independence	Overall Guideline Assessment Overall rating	Would reviewers recommend? Yes with modification No
Osteoporosis	Ministry of Health [70]	2014	72%	42%	43%	81%	40%	42%	67%	Yes with modification
	Brazilian Medical Association [71]	2011	86%	11%	18%	42%	2%	38%	25%	No
Rheumatoid arthritis	Ministry of Health [72]	2015	72%	33%	45%	78%	38%	29%	58%	Yes with modification
	Medical Societies [73]	2012	36%	17%	30%	75%	42%	21%	25%	No

doi:10.1371/journal.pone.0166367.t001

Fig 2. Overall quality classification of Brazilian CPGs (n = 26) for the treatment of the most prevalent NCDs.

doi:10.1371/journal.pone.0166367.g002

Fig 3. AGREE II scores obtained, per domain, based on publication year (before and in/after 2009, publication of AGREE II) for Brazilian CPGs. (*) Statistical significant was observed for "rigor of development" (p = 0.03) and "clarity and presentation" (p = 0.01)."

doi:10.1371/journal.pone.0166367.g003

Independent from publication year, “scope and purpose” and “clarity and presentation” were more highly rated; however, there is still room for improvement within these domains owing to the presence of scores lower than 30% and between 30 and 60%. As previously reported [10,17], these domains can be ameliorated by describing the target population and health questions, providing clear summaries, and standardizing the CPG presentation form.

“Stakeholder involvement” and “applicability” were the lowest scoring domains, accruing scores < 30%. Other studies [9,10,17,75] have also reported poor quality among these domains. We observed that the “stakeholder involvement” domain did not include consideration of patients’ perspectives, and developer groups were not multidisciplinary. With respect to the “applicability” domain, most CPGs did not evaluate resource implications and organizational barriers when applying recommendations, which has also been mentioned previously [9,10,17,75].

Several barriers affect physician adherence to CPG recommendations [78]. CPG developers should explore alternative tools for promoting adherence among healthcare providers. Tools, such as implementation instructions, flowcharts, digital books, and an outline of key recommendations, might be useful for promoting and disseminating CPGs [79]. This should improve “applicability” scores. Additionally, actions toward intensifying healthcare professionals’ participation in CPG development may also improve recommendation adherence [80,81], along with important domain scores. In Brazil, most CPG developers did not create multidisciplinary teams. For instance, specific medical societies only included specialty physicians, while the Brazilian Medical Association included some physicians from different expertise areas. Only the Ministry of Health included a multidisciplinary team and conducted public consultations. Furthermore, insufficient methods for procuring stakeholder views were reported. For instance, only the Ministry of Health’s guidelines conducted public consultations during the final step of guideline development. Few CPGs have conducted a literature search on stakeholder views. More effective CPG creation would likely include patients and patient representatives within the development group [82]. In accordance with our findings, a prior study analyzed 100 endocrine CPGs from North America and demonstrated that only 3 considered patient perspectives and included patients during CPG development [9].

It is interesting to note that all 26 CPGs reviewed presently were undermined by poor rigor of development, even when only analyzing guidelines published in/after 2009. Possible explanations for this result include: 1) no study performed a systematic review or adapted a high-quality CPG; 2) few detailed a specific search strategy and selection criteria; 3) few described the evidence considered and recommendations based on that evidence; and 4) a GRADE system was not used for most of the CPG recommendations. These problems directly affected the “rigor of development” score and overall CPG quality and reliability. Previous reports have noted that most CPGs do not perform a systematic literature search [10,83], as this can be very time-consuming. The AGREE II does not require a systematic review for a full score domain; however, to improve upon specific domain scores (namely “rigor of development,”), CPGs must explicitly describe their selection criteria and the type of evidence considered [42]. Low “rigor of development” scores might also be related to the various CPG versions that have been published (digital versions as eBooks, full vs. summary versions, etc.) [18]. For instance, the Ministry of Health provides partial methods sections and mentions specific CPG books. Medical societies often publish CPGs in scientific journals and digital books comprising flowcharts and recommendation summaries; however, most do not present a methods section. The Brazilian Medical Association provides digital books, including a general methods section for all CPGs published. Yet, no information regarding criteria selection and the formulation of recommendations is provided.

The “editorial independence” median score was 35.5% (interquartile range, 21–42%). Although most CPGs disclose authors’ competing interests, they did not address how identified conflicts would be managed. Moreover, none clearly disclosed funding sources. Thus, these results need to be interpreted with caution. AGREE II scores rely on CPG text; therefore, we believe that competing interests were properly assessed. A more careful description was lacking. Furthermore, low scores within this domain have been reported elsewhere [84]. Scores range from 16% among Chinese CPGs for hypertension to 30% for a separate analysis of 626 CPGs, and 41% for European CPGs specific to chronic diseases [10,17,75]. Moreover, a review of 250 CPGs observed the absence of author disclosures (40%), unavailable author disclosures within the public domain (42%), and at least 60% provided at least one author with a conflict [84].

In order to improve CPG quality, we suggest focusing on the following: 1) assembling a multidisciplinary development group; 2) take into account patients’ preferences; 3) describe literature search details, selection criteria, and the formulation of recommendations; and 4) explicitly declare any competing or financial interests among the authors. Finally, we believe high-quality CPGs will likely require a partnership between health institutions and universities with CPG development expertise. Previous work in Saudi Arabia has suggested that collaborative work between the Ministry of Health and McMaster University enabled the production of 10 CPGs, with 80 recommendations, within 4 months [85]. Thus, knowing that the Brazilian health system is a reference in Latin America, the Caribbean, and Portuguese-speaking African countries, the study of Brazilian CPGs is essential for healthcare professionals in many other countries. Health institutions should identify universities with CPG expertise and work collaboratively toward promoting high-quality CPG development and adaptation.

Limitations and strengths

To date, this is the first study to assess Brazilian CPGs’ quality for the most prevalent NCDs, as well as conduct a comprehensive search for identifying Brazilian guidelines. Prior Brazilian research evaluated only 8 Ministry of Health guidelines, and most were for managing rare diseases [18]. Nevertheless, the present study is limited by a subjective analysis of the AGREE II instrument. However, raters received exhaustive training on the instrument, which should ameliorate assessment concerns [21].

Conclusions

The present study evaluated Brazilian CPGs for treating the most prevalent NCDs. Our results revealed an urgent need to improve CPG development in Brazil. Healthcare professionals should be concerned with current CPG quality given that most were classified as low-B, suggesting poor “rigor of development” and less than stellar scores across additional domains. Overall, it is recommended that health institutions work in partnership with universities and adopt the AGREE II for improving CPGs’ quality.

Supporting Information

S1 Appendix. Reviewers training in AGREE II instrument.
(DOCX)

S1 Fig. Overall quality classification for each CPG.
(TIF)

S1 Table. Systematic search strategies.
(DOCX)

S2 Table. Excluded CPG information.
(DOCX)

S3 Table. PRISMA Checklist.
(DOC)

Acknowledgments

We are grateful to Professor Airtón Stein, Ana Marusic, and Bruno Caramelli for their review of this manuscript and helpful suggestions. We also thank Professor André Rolim Baby and Carlota de Oliveira Rangel Yagui for helpful advice on manuscript presentation.

Author Contributions

Conceptualization: NSRL ER DOM.

Formal analysis: CGRCM.

Investigation: CGRCM DOM.

Methodology: NSRL ER DOM.

Project administration: DOM.

Resources: DOM.

Supervision: DOM NSRL ER.

Visualization: CGRCM.

Writing – original draft: CGRCM.

Writing – review & editing: DOM NSRL ER.

References

1. World Health Organization (WHO). Global Status Report On Noncommunicable Diseases 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. Available: <http://www.who.int/chp/en/>
2. Pan American Health Organization. Health in the Americas—Regional Outlook and Country Profiles. 2012th ed. Washington, DC: PAHO; 2012. Available: <http://www.paho.org/healthintheamericas/>
3. World Health Organization (WHO). Noncommunicable diseases. In: WHO Mediacentre—Fact sheets. 2015. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/>
4. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ*. 1999; 318: 527–30. PMID: [10024268](#)
5. Haines A, Jones R. Implementing findings of research. *BMJ*. 1994; 308: 1488–1492. doi: [10.1136/bmj.308.6942.1488](#) PMID: [8019284](#)
6. Wagner E, Austin B, Korff V. Organizing care for patients with chronic illness. *Milbank Q*. 1996; 74: 511–44. PMID: [8941260](#)
7. Wagner E, Austin B, Von Korff M. Improving outcomes in chronic illness. *Manag Care Q*. 1996; 4: 12–25.
8. Bodenheimer T, Wagner EH. Improving Primary Care for Patients With Chronic Illness. *JAMA*. 2002; 288: 1775–1779. PMID: [12365965](#)
9. Bancos I, Cheng T, Prokop LJ, Montori VM, Murad MH. Endocrine clinical practice guidelines in North America. A systematic assessment of quality. *J Clin Epidemiol*. Elsevier Inc; 2012; 65: 520–5. doi: [10.1016/j.jclinepi.2011.07.014](#) PMID: [22280992](#)
10. Alonso-Coello P, Irfan A, Solà I, Gich I, Delgado-Noguera M, Rigau D, et al. The quality of clinical practice guidelines over the last two decades: a systematic review of guideline appraisal studies. *Qual Saf Heal Care*. 2010; 19: e58. doi: [10.1136/qshc.2010.042077](#) PMID: [21127089](#)

11. Al-Ansary LA, Tricco AC, Adi Y, Bawazeer G, Perrier L, Al-Ghonaim M, et al. A Systematic Review of Recent Clinical Practice Guidelines on the Diagnosis, Assessment and Management of Hypertension. *PLoS One*. 2013; 8. doi: [10.1371/journal.pone.0053744](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053744) PMID: [23349738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23349738/)
12. Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA*. 1999; 281: 1900–5. PMID: [10349893](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10349893/)
13. Grilli R, Magrini N, Penna A, Mura G, Liberati A. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet* (London, England). 2000; 355: 103–6. doi: [10.1016/S0140-6736\(99\)02171-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)02171-6)
14. Kryworuchko J, Stacey D, Bai N, Graham ID. Twelve years of clinical practice guideline development, dissemination and evaluation in Canada (1994 to 2005). *Implement Sci*. 2009; 4: 49. doi: [10.1186/1748-5908-4-49](https://doi.org/10.1186/1748-5908-4-49) PMID: [19656384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19656384/)
15. Kung J, Miller RR, Mackowiak PA. Failure of clinical practice guidelines to meet institute of medicine standards: Two more decades of little, if any, progress. *Arch Intern Med*. 2012; 172: 1628–33. doi: [10.1001/2013.jamainternmed.56](https://doi.org/10.1001/2013.jamainternmed.56) PMID: [23089902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23089902/)
16. Smith CAM, Toupin-April K, Jutai JW, Duffy CM, Rahman P, Cavallo S, et al. A systematic critical appraisal of clinical practice guidelines in juvenile idiopathic arthritis using the appraisal of guidelines for research and evaluation II (AGREE II) instrument. *PLoS One*. 2015; 10: 1–22. doi: [10.1371/journal.pone.0137180](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137180) PMID: [26356098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26356098/)
17. Knai C, Brusamento S, Legido-Quigley H, Saliba V, Panteli D, Turk E, et al. Systematic review of the methodological quality of clinical guideline development for the management of chronic disease in Europe. *Health Policy* (New York). 2012; 107: 157–67. doi: [10.1016/j.healthpol.2012.06.004](https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2012.06.004) PMID: [22795610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22795610/)
18. Ronsoni RDM, Pereira CC de A, Stein AT, Osanai MH, Machado CJ. [Evaluation of eight Clinical Protocols and Therapeutic Guidelines under the Brazilian Ministry of Health using the AGREE II instrument: a pilot study]. *Cad Saude Pública*. 2015; 31: 1157–62. doi: [10.1590/0102-311X00118814](https://doi.org/10.1590/0102-311X00118814) PMID: [26200364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26200364/)
19. Vlayen J, Aertgeerts B, Hannes K, Sermeus W, Ramackers D. A systematic review of appraisal tools for clinical practice guidelines: Multiple similarities and one common deficit. *Int J Qual Heal Care*. 2005; 17: 235–242. doi: [10.1093/intqhc/mzi027](https://doi.org/10.1093/intqhc/mzi027) PMID: [15743883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15743883/)
20. Siering U, Eikermann M, Hausner E, Hoffmann-Etzer W, Neugebauer EA. Appraisal tools for clinical practice guidelines: A systematic review. *PLoS One*. 2013; 8. doi: [10.1371/journal.pone.0082915](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082915) PMID: [24349397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24349397/)
21. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010; 182: E839–42. doi: [10.1503/cmaj.090449](https://doi.org/10.1503/cmaj.090449) PMID: [20603348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20603348/)
22. Zhang Z, Guo J, Su G, Li J, Wu H, Xie X. Evaluation of the quality of guidelines for myasthenia gravis with the AGREE II instrument. *PLoS One*. 2014; 9. doi: [10.1371/journal.pone.0111796](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111796) PMID: [25402504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25402504/)
23. Yan J, Min J, Zhou B. Diagnosis of pheochromocytoma: A clinical practice guideline appraisal using AGREE II instrument. *J Eval Clin Pract*. 2013; 19: 626–632. doi: [10.1111/j.1365-2753.2012.01873.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2012.01873.x) PMID: [22809219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22809219/)
24. Serón P, Lanas F, Ríos E, Bonfill X, Alonso-Coello P. Evaluation of the Quality of Clinical Guidelines for Cardiac Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2015; 35: 1–12. doi: [10.1097/HCR.0000000000000075](https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000075) PMID: [25068394](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25068394/)
25. Tudor KI, Kozina PN, Marusic A. Methodological Rigour and Transparency of Clinical Practice Guidelines Developed by Neurology Professional Societies in Croatia. *PLoS One*. 2013; 8. doi: [10.1371/journal.pone.0069877](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069877) PMID: [23894555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23894555/)
26. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: A systematic review of the literature. *Ageing Res Rev*. 2011; 10: 430–39. doi: [10.1016/j.arr.2011.03.003](https://doi.org/10.1016/j.arr.2011.03.003) PMID: [21402176](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21402176/)
27. Vitry AI, Zhang Y. Quality of Australian clinical guidelines and relevance to the care of older people with multiple comorbid conditions. *Med J Aust*. 2008; 189: 360–5. PMID: [18837677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18837677/)
28. Boyd CM, McNabrey MK, Brandt N, Correa-de-Araujo R, Daniel KM, Epplin J, et al. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60: E1–E25. doi: [10.1111/j.1532-5415.2012.04188.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04188.x) PMID: [22994865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22994865/)
29. Menotti A, Mulder I, Nissinen A, Giampaoli S, Feskens EJM, Kromhout D. Prevalence of morbidity and multimorbidity in elderly male populations and their impact on 10-year all-cause mortality: The FINE

- study (Finland, Italy, Netherlands, elderly). *J Clin Epidemiol*. 2001; 54: 680–86. doi: [10.1016/S0895-4356\(00\)00368-1](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(00)00368-1) PMID: 11438408
30. Smith SM, Soubhi H, Fortin M, Hudon C, O'Dowd T. Managing patients with multimorbidity: systematic review of interventions in primary care and community settings. *BMJ*. 2012; 345: e5205. doi: [10.1136/bmj.e5205](https://doi.org/10.1136/bmj.e5205) PMID: 22945950
 31. Bower P, Macdonald W, Harkness E, Gask L, Kendrick T, Valderas JM, et al. Multimorbidity, service organization and clinical decision making in primary care: a qualitative study. *Fam Pract*. 2011; 28: 579–87. doi: [10.1093/fampra/cmr018](https://doi.org/10.1093/fampra/cmr018) PMID: 21613378
 32. Lefèvre T, D'Ivernois J-F, De Andrade V, Crozet C, Lombraill P, Gagnayre R. What do we mean by multimorbidity? An analysis of the literature on multimorbidity measures, associated factors, and impact on health services organization. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2014; 62: 305–314. doi: [10.1016/j.respe.2014.09.002](https://doi.org/10.1016/j.respe.2014.09.002) PMID: 25444838
 33. Lorgunpai SJ, Grammas M, Lee DSH, McAvay G, Charpentier P, Tinetti ME. Potential therapeutic competition in community-living older adults in the U.S.: Use of medications that may adversely affect a coexisting condition. *PLoS One*. 2014; 9: e89447. doi: [10.1371/journal.pone.0089447](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089447) PMID: 24586786
 34. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol*. 2014; 1–8. doi: [10.1093/ije/dyu027](https://doi.org/10.1093/ije/dyu027) PMID: 24585730
 35. U.S. National Library of Medicine. MEDLINE/PubMed. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
 36. BIREME—PAHO—WHO. Evidence Portal. In: Latin-American and Caribbean Center on Health Sciences Information. Available: <http://evidences.bvsalud.org/php/index.php>
 37. Cochrane Collaboration. Cochrane Library. Available: <http://www.cochranelibrary.com/>
 38. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). National Guideline Clearinghouse. Available: <https://www.guideline.gov/>
 39. Institute of Medicine (IOM). Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Graham R, Mancher M, Woilman DM, Greenfield S, Steinberg E, editors. Washington, D.C.: The National Academies Press; 2011. Available: www.nap.edu
 40. Khan GSC, Stein AT. [Cross-cultural adaptation of the instrument Appraisal of Guidelines For Research & Evaluation II (AGREE II) for assessment of clinical guidelines]. *Cad Saude Pública*. 2014; 30: 1111–4. doi: [10.1590/0102-311X00174912](https://doi.org/10.1590/0102-311X00174912) PMID: 24936826
 41. Legido-Quigley H, Pantelli D, Brusamento S, Knal C, Saliba V, Turk E, et al. Clinical guidelines in the European Union: Mapping the regulatory basis, development, quality control, implementation and evaluation across member states. *Health Policy (New York)*. 2012; 107: 146–156. doi: [10.1016/j.healthpol.2012.08.004](https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2012.08.004) PMID: 22939646
 42. AGREE Next Steps Consortium (2009). The AGREE II Instrument [Electronic version]. Available: <http://www.agreetrust.org>
 43. Lowry R. VassarStats: Website for Statistical Computation. Available: <http://vassarstats.net/kappa.html>
 44. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977; 3: 159–74. doi: [10.2307/2529310](https://doi.org/10.2307/2529310)
 45. McMaster University. McMaster AGREE II score calculator Excel spreadsheet. Available: <http://fhsweb.csu.mcmaster.ca/ceftp/qasite/CriticalAppraisal.html>
 46. Poitras S, Avouac J, Rossignol M, Avouac B, Cedraschi C, Nordin M, et al. A critical appraisal of guidelines for the management of knee osteoarthritis using Appraisal of Guidelines Research and Evaluation criteria. *Arthritis Res Ther*. 2007; 9: R126. doi: [10.1186/ar2339](https://doi.org/10.1186/ar2339) PMID: 18062805
 47. Chui SY, Onishko C, Turner S, Coulthard K, McKinnon R. Incidence of Vancomycin-Induced Red Man Syndrome in a Women's and Children's Hospital. *J Pharm Pract Res*. 2007; 37: 124–126. doi: [10.1002/j.2055-2335.2007.tb00033.x](https://doi.org/10.1002/j.2055-2335.2007.tb00033.x)
 48. Brazil. Ministry of Health. [Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines—Alzheimer's disease]. 2013. Available: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abr/02/pcdt-doenca-de-alzheimer-livro-2013.pdf>. Accessed 31 October 2015.
 49. Lopes L, Araújo L, Chaves M, Imamura M, Okamoto I, Ramos A, et al. [Alzheimer's Disease: Prevention and Treatment]. In: Brazilian Medical Association. 2011 Available: http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/doenca_de_alzheimer-prevencao_e_tratamento.pdf. Accessed 30 October 2015.
 50. Brazil. Ministry of Health. [Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines—Asthma]. 2013 Available: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/22/PT-SAS-N-1317-alterado-pela-603-de-21-de-julho-de-2014.pdf>. Accessed 31 October 2015.

51. Brazilian Society of Pneumology and Tisiology. [Brazilian Guidelines for the management of asthma—2012]. *J Pneumol*. 2012; 38: S1–46. Available: http://www.sbppt.org.br/downloads/arquivos/COM_ASMASBPPT_DIRETRIZES_MANEJO_ASMASBPPT_2012.pdf
52. Zimerman LI, Fenelon G, Martinelli-Filho M, Grupi C, Atié J, Lorga-Filho A. [Brazilian atrial fibrillation guidelines]. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 92: 1–39.
53. Cavalcanti A, Errico G, Araujo J, Ribeiro J, Scaletsky R. [Benign prostatic hyperplasia]. In: Brazilian Medical Association. 2006. Available: http://projotodiretrizes.org.br/5_volume/24-Hiperpla.pdf Accessed 30 October 2015.
54. Brazil. Ministry of Health. [Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines—Chronic obstructive pulmonary disease]. Available: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/13/Portaria-609-de-2013.pdf>. Accessed 31 October 2015.
55. Lundgren F, Maranhão B, Jardim J, Fernandes F, Mattos W, Teixeira P, et al. [Chronic obstructive pulmonary disease: exacerbation]. In: Brazilian Medical Association. 2012 Available: http://www.projotodiretrizes.org.br/diretrizes11/doenca_pulmonar_obstrutiva_cronica_exacerbacao.pdf. Accessed 30 October 2015.
56. Brazilian Society of Pneumology and Tisiology. [II Brazilian Consensus on Chronic obstructive pulmonary disease—COPD—2004]. *J Bras Pneumol*. 2004; 30: S1–S42. ISSN 1806-3713
57. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al. [Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure—2012]. *Arq Bras Cardiol*. 2012; 98: 1–33. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2012000700001> PMID: 22392082
58. Cesar L, Ferreira J, Armaganjian D, Gowdak L, Mansur A, Bodanese L, et al. Guideline for Stable Coronary Artery Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2014; 103: 1–59. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.2014S004>
59. Fleck M, Chagas M, Guapo V, Brasil M, Giribela A, Toledo S, et al. [Unipolar depression: treatment]. In: Brazilian Medical Association. 2011. Available: http://www.projotodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/depressao_unipolar-Tratamento.pdf. Accessed 30 October 2015.
60. Brazilian Society of Diabetes. [Guidelines of the Brazilian Society of Diabetes 2014–2015]. São Paulo: AC Farmacêutica; 2015.
61. Soeiro A de M, Mansur A de P, Schaan BD, Caramelli B, Rochitte CE, Serrano CV Jr., et al. [I Guideline on specific aspects of diabetes (type 2) related to cardiology]. *Arq Bras Cardiol*. 2014; 102: 1–41. doi: [10.5935/abc.2014S002](https://doi.org/10.5935/abc.2014S002) PMID: 27223869
62. Macedo G, Moura F, Soriano EA, Ribas DF AN. [Type 2 Diabetes Mellitus: Insulinization]. In: Brazilian Medical Association. 2011. Available: http://www.projotodiretrizes.org.br/diretrizes10/diabetes_mellitus_tipo_2_insulinizacao.pdf. Accessed 30 October 2015.
63. Sgarbi J, Villar H. [Diabetes Mellitus: pharmacological treatment]. In: Brazilian Medical Association. 2004. Available: http://www.projotodiretrizes.org.br/4_volume/13-Diabetes.pdf. Accessed 30 October 2015.
64. Carvalhaes A, Ferrari A, Magalhães A, Nasy A, Paula e Silva C, Hashimoto C, et al. [Gastroesophageal reflux disease: pharmacological treatment]. In: Brazilian Medical Association. 2011. Available: http://www.projotodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/doenca_do_refluxo_gastroesofagico-tratamento_farmacologico.pdf. Accessed 30 October 2015.
65. Brazil. Ministry of Health. [Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines—Dyslipidemia: prevention of cardiovascular and pancreatitis events]. 2013 Available: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-dislipidemia-livro-2013.pdf>. Accessed 31 October 2015.
66. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. [V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 101: 1–20. doi: [10.5935/abc.2013S010](https://doi.org/10.5935/abc.2013S010) PMID: 24217493
67. Martins D, Araújo L. [Diabetes Mellitus: treatment of hypertension]. In: Brazilian Medical Association. 2004. Available: <http://www.amrqs.org.br/revista/47-02/Vacinas.pdf#page=2>. Accessed 1 January 2015.
68. Brazilian Society of Cardiology, Brazilian Society of Hypertension, Brazilian Society of Nephrology. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 95: 1–51. doi: [10.1590/S0066-782X2010001700001](https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010001700001)
69. Coimbra I, Ferreira B, Coimbra A, Anderson M, Andrada N. [Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in chronic pain in patients with osteoarthritis (osteoarthritis)]. In: Brazilian Medical Association. 2011. Available: [http://www.projotodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/uso_dos_anti-inflamatorios_nao_hormonais_na_dor_cronica_em_pacientes_com_osteoartrite_\(osteoartrose\).pdf](http://www.projotodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/uso_dos_anti-inflamatorios_nao_hormonais_na_dor_cronica_em_pacientes_com_osteoartrite_(osteoartrose).pdf)
70. Brazil. Ministry of Health. [Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines—Osteoporosis]. 2014. Available: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/15/Osteoporose.pdf>. Accessed 31 October 2015.

71. Cunha EP, Steiner ML, Strufaldi R, Fernandes C, Laurindo IMM, Pereira RMR, Simões R. [Osteoporosis: treatment]. In: Brazilian Medical Association. 2011. Available: <http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/osteoporose-tratamento.pdf>. Accessed 30 October 2015.
72. Brazil. Ministry of Health. [Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines—Rheumatoid arthritis]. 2015. Available: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/08/pcdt-Artrite-Reumat—ide—Portaria-SAS-996-PCDT-AR-30-09-2015.pdf>. Accessed 31 October 2015.
73. LMH da, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2012; 52: 152–74. doi: 10.1590/S0482-50042012000200002 PMID: 22460407
74. Hu J, Chen R, Wu S, Tang J, Leng G, Kunnamo I, et al. The quality of clinical practice guidelines in China: a systematic assessment. *J Eval Clin Pr*. 2013; 19: 961–7. doi: 10.1111/j.1365-2753.2012.01893.x PMID: 22845397
75. Chen Y, Hu S, Wu L, Fang X, Xu W, Shen G. Clinical practice guidelines for hypertension in China: a systematic review of the methodological quality. *BMJ Open*. 2015; 5: e008099. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008099 PMID: 26179649
76. Jiang M, Liao L-Y, Liu X-Q, He W-Q, Guan W-J, Chen H, et al. Quality Assessment of Clinical Practice Guidelines for Respiratory Diseases in China: A Systematic Appraisal. *Chest*. The American College of Chest Physicians; 2015; 148: 759–66. doi: 10.1378/chest.14-3201 PMID: 25950752
77. Chen Y-L, Yao L, Xiao X-J, Wang Q, Wang Z-H, Liang F-X, et al. Quality assessment of clinical guidelines in China: 1993–2010. *Chin Med J (Engl)*. 2012; 125: 3660–4. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.20.011
78. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud P-AC, et al. Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines? A Framework for Improvement. *JAMA*. 1999; 282: 1458–65. doi: 10.1001/jama.282.15.1458 PMID: 10535437
79. Murthy L, Shepperd S, Clarke MJ, Garner SE, Lavis JN, Perrier L, et al. Interventions to improve the use of systematic reviews in decision-making by health system managers, policy makers and clinicians. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 9: CD009401. doi: 10.1002/14651858.CD009401.pub2 PMID: 22972142
80. Kunz R, Fretheim A, Cluzeau F, Wilt TJ, Qaseem A, Leigemann M, et al. Guideline group composition and group processes: article 3 in Integrating and coordinating efforts in COPD guideline development. An official ATS/ERS workshop report. *Proc Am Thorac Soc*. 2012; 9: 229–33. doi: 10.1513/pats.201208-056ST PMID: 23256164
81. Fretheim A, Schünemann HJ, Oxman AD. Improving the use of research evidence in guideline development: 3. Group composition and consultation process. *Health Res Policy Syst*. 2006; 4: 15. doi: 10.1186/1478-4505-4-15 PMID: 17134482
82. Hudon C, Fortin M, Haggerty J, Loignon C, Lambert M, Poitras ME. Patient-centered care in chronic disease management: A thematic analysis of the literature in family medicine. *Patient Educ Couns*. 2012; 88: 170–176. doi: 10.1016/j.pec.2012.01.009 PMID: 22360841
83. Piano V, Schalkwijk A, Burgers J, Verhagen S, Kress H, Hekster Y, et al. Guidelines for neuropathic pain management in patients with cancer: a European survey and comparison. *Pain Pract*. 2013; 13: 349–57. doi: 10.1111/j.1533-2500.2012.00602.x PMID: 23067004
84. Norris SL, Holmer HK, Ogden LA, Selph SS, Fu R. Conflict of interest disclosures for clinical practice guidelines in the national guideline clearinghouse. *PLoS One*. Public Library of Science; 2012; 7: e47343. doi: 10.1371/journal.pone.0047343 PMID: 23144816
85. Rayess Z Al, Wiercioch W. A new approach to CPG adaptation in Saudi Arabia: Adaptation of practice guidelines to a country-specific context using the GRADE/DECIDE evidence to decision framework. GIN Conference. Melbourne; 2014. Available: http://www.decide-collaboration.eu/sites/www.decide-collaboration.eu/files/uploads/140822_CPG_FridayRm1041100ZulfaAlRayess1.pdf

APÊNDICE D – Artigo no prelo na Ciência e Saúde Coletiva.²²

0219/2018 - Comparison of the methodological quality and transparency of Brazilian practice guidelines.

Comparação da qualidade metodológica e transparência das guias de prática clínica Brasileiras.

Autor:

• Caroline de Godoi Rezende Costa Molino - Molino, CGRC - <carolgodoi@gmail.com>

Coautor(es):

- Nicolina Silvana Romano-lieber - Romano-lieber, Nicolina Silvana - <nicolina@usp.br>
- Eliane Ribeiro - Ribeiro, Eliane - <eribeiro0@gmail.com>
- Daniela Oliveira de Melo - Melo, Daniela Oliveira de - <danimelofarmacia@gmail.com>

Resumo:

OBJETIVO: Comparar e analisar as diferenças entre as guias de prática clínica (GPCs) do Ministério da Saúde (MS) e as de outras instituições de saúde brasileiras. **MÉTODOS:** foi realizada uma revisão sistemática das GPCs brasileiras. Foram incluídas GPCs com recomendações para o tratamento farmacológico de doenças crônicas não transmissíveis elencadas (DCNTs). A qualidade metodológica e a transparência das GPC foram avaliadas de forma independente por 2 revisores utilizando o AGREE II. As GPCs foram classificadas como alta, moderada e baixa qualidade (variando de A a C). **RESULTADOS:** Vinte e seis GPCs foram avaliadas quanto à qualidade. As GPCs do MS foram publicadas mais recentemente, e apresentaram de melhor qualidade do que os outros: 6/6 (100%) foram classificadas como Moderada-A. Exceto pelo domínio clareza da apresentação, as GPCs do MS obtiveram pontuações mais altas em todos os outros domínios. **CONCLUSÃO:** Embora as GPCs tenham apresentado uma ampla gama de qualidade metodológica e transparência, as GPCs do MS apresentaram melhor consistência no desenvolvimento. Para evitar confusão e melhorar a qualidade do cuidado com os recursos limitados no Brasil e, para evitar viés/conflitos de interesse, GPCs nacionais usados no SUS devem ser desenvolvidos, sobretudo, pela CONITEC em parceria com universidades e autores sem conflitos de interesse.

Palavras-chave:

Guias de Prática Clínica como Assunto. Doença Crônica. Atenção Primária à Saúde. Avaliação da Tecnologia Biomédica. Assistência à Saúde.

Abstract:

OBJECTIVE: To compare and analyze the differences between the clinical practice guidelines (CPGs) of the Ministry of Health (MoH) and those of other Brazilian health institutions. **METHODS:** A systematic review of Brazilian CPGs was carried out. CPGs with recommendations for the pharmacological treatment of the listed non-communicable disease (NCDs) were included. CPG methodological quality and transparency was independently assessed by 2 reviewers using the AGREE II. CPGs were rated as high, moderate, and low quality (ranging A to C). **RESULTS:** Twenty-six CPGs were assessed for quality. MoH CPGs were published more recently, and were of better quality than the others: 6/6 (100%) were rated as Moderate-A. Except for the clarity of presentation domain, MoH CPGs scored higher in all other domains. **CONCLUSION:** Although CPGs presented a wide range of methodological quality and transparency, MoH CPGs presented better consistency in the preparation method. To avoid confusion and to improve the quality of care within finite resources in Brazil, and to avoid possible bias/conflicts of interest, national CPGs used within SUS should principally be developed by CONITEC with universities and authors that have no conflict of interest.

Keywords:

Practice guidelines. Chronic disease. Primary health care. Technology assessment, biomedical. Delivery of health care.

Conteúdo:

INTRODUCTION

Health systems have used Health Technology Assessment (HTA) tools and principles to guide decisions related to inclusion and exclusion of health technologies, such as the incorporation of drugs¹. The World Health Organization (WHO) and the Pan American Health Organization (PAHO) have encouraged the development of HTA in Latin America and the Caribbean since the 1990s, when many health systems were reformed in the region, including in Brazil². However, it was only in 2011 that the National Committee for Technology Incorporation (CONITEC) was created in Brazil to assist the Ministry of Health (MoH) in incorporating or excluding health technologies for the Unified Health System (SUS)³. CONITEC is also in charge of the National List of Essential Medicines (RENAME) update, the development of clinical practice guidelines (CPGs) to guide health professionals and managers regarding the medication access and availability within the SUS^{3–5}. Since the implementation of the CONITEC, the number of drugs incorporated to or excluded from the SUS has increased^{5,6}. However, due to the great demand for drug incorporation to the SUS, the CONITEC needs to prioritize the CPGs that include the drugs that have the most financial impact on the SUS^{4,5}. In Brazil, drugs the SUS provides for primary care are selected and dispensed by the municipalities⁷. Ideally, all drugs included in the SUS should be incorporated together with a clinical practice guideline (CPG) to assist health care professionals. However, municipalities do not have the resources needed to develop or adapt CPGs^{8,9}, and the CONITEC is unable to meet the national demand. Consequently, health professionals follow CPGs published by different health institutions, and this raises concerns about the quality of the CPGs that are available.

Other Brazilian health institutions, governmental or non-governmental, such as specialty societies, have been preparing and publishing CPGs for many years. The MoH's Department of Primary Care publishes the "Primary Care Notebooks;" however, they are not listed on the MoH or CONITEC CPG websites. The Brazilian Medical Association (AMB) developed the "Guidelines Project," which establishes medical conducts for diagnosing and managing various diseases¹⁰. Medical societies such as the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian Society of Pulmonology also draft and publish CPGs^{11,12}. However, concerns have been reported regarding the quality of the Brazilian CPGs^{13,14}. Previous studies have found low methodological quality and moderate to low transparency in the Brazilian CPGs that have been assessed^{13,14}. Therefore, in this study we compare methodological quality and transparency differences between MoH/CONITEC CPGs and those of other Brazilian health institutions to provide evidence aimed to improve CPGs in Brazil.

METHODS

Study Design

This study is a complementary analysis of a systematic review and assessment of the methodological quality and transparency of the Brazilian CPGs¹⁴. This systematic review was registered in PROSPERO under protocol CRD42015027219.

In sum, a comprehensive search was conducted for CPGs containing pharmacological treatments for the non-communicable diseases (NCDs) listed below. On October 30, 2015, a systematic search was carried out in three databases: MEDLINE (by PubMed), LILACS (by the Virtual Health Library), and the Cochrane Library. The specific CPG website, the National Guideline Clearinghouse, available at guidelines.gov, was searched on September 9, 2015. A manual search was also done on Google and on the MoH/CONITEC and AMB websites on September 9, 2015.

CPGs featuring pharmacological treatments for the following NCDs were included: Asthma, dementia, depression, type 2 diabetes, coronary disease and/or stable angina, chronic obstructive pulmonary disease, atrial fibrillation, hypercholesterolemia, benign prostatic hyperplasia, hypertension, heart failure, osteoarthritis, osteoporosis, and gastroesophageal reflux disease. CPGs were excluded if they were for local use or only for specific populations, such as pediatric and pregnant women. Year of publication or language restrictions were not applied.

One reviewer did the systematic search; two reviewers applied the eligibility criteria independently.

Data were extracted by one reviewer and reviewed by a second one. Data extracted from the CPGs that were included were publisher (MoH, specialty societies, BMA), year of publication, and NCDs addressed.

Discrepancies at any stage were resolved by consensus between the reviewers. When necessary, a third reviewer was included in the process.

As previously described¹⁴, 661 studies were found in the systematic search, of which 26 met the eligibility criteria and were assessed for methodological quality and transparency. Details on the studies that were included, excluded, and on the PRISMA checklist can be found in a previously published study¹⁴.

CPG Quality Assessment

The CPGs' methodological quality and transparency were assessed independently by 2 reviewers based on the AGREE II Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation instrument. AGREE II was chosen because it is a widely used instrument and has been adapted and validated for Brazilian Portuguese^{13,15–18}. AGREE II comprises 23 items grouped into 6

domains and 2 global assessment items that allow reviewers to evaluate the CPG's overall quality and recommend or not recommend its use¹⁹. The 6 domains that comprise AGREE II are: 1) Scope and purpose (items 1-3), 2) Stakeholder involvement (items 4-6), 3) Rigor of development (items 7-14), 4) Clarity of presentation (items 15-17), 5) Applicability (items 18-21), and 6) Editorial independence (items 22-23)¹⁹. Each item is rated on a 7-point scale, in which 1 means totally disagree and 7 totally agree¹⁹. Each domain's final score is given by the percentage of the sum of the scores of the items of each domain in relation to the maximum score for that domain¹⁹. Thus, each domain's scores are independent and should not be summed in a single final score¹⁹.

Discrepancies in AGREE II scores were assessed based on Kappa coefficients²⁰ and on McMaster University's concordance calculator²¹. First, the Kappa coefficient was calculated to identify CPGs with discrepant scores, and those with a Kappa below or equal to 0.4 were considered as discrepant. Next, the domain with a high level of discrepancy was identified using McMaster University's calculator. Finally, domains identified with high discrepancies were discussed and independently reassessed by reviewers. A third reviewer was included as needed.

Analysis of the Data

As described previously¹⁴, the CPGs were rated as of high, moderate or low general quality and, then, from A to C, as shown in Figure 1.

The CPGs were stratified per publisher: MoH, specialty societies or BMA. The difference between each publisher's domain score medians was analyzed by means of the Kruskal-Wallis statistical test. P values less than 0.05 were considered statistically significant.

Two sensitivity analyses were carried out to determine if the year of publication influenced the AGREE II score:

- 1) Comparison between the CPGs published after or in 2009 (the year AGREE II was published);
- 2) Comparison between the CPGs published after or in 2013 (the year of the oldest MoH CPG included in the study was published);

RESULTS

The general characteristics of the CPGs included per publisher appear in table 1. In total, 26 CPGs were assessed for quality: 6 of the Ministry of Health, 10 of the specialty societies, and 10 of the BMA. Chronic obstructive pulmonary disease was the only NCD for which a CPG had been published by all publishers. MoH GPCs were published more recently.

Figure 2 shows that MoH CPGs were of better quality than the others: 6/6 (100%) with Moderate-A quality. Only 3 out of 10 of the specialty societies' CPGs were rated as Moderate-B, while 7 out of 10 BMA CPGs were rated as Low-B quality.

Except for the clarity of presentation domain, MoH CPGs got higher scores in all domains when compared to other publishers' (figure 3). In addition, it can be noted that MoH CPG domains got more homogeneous scores than the other publishers' CPGs.

Again, except for the clarity of presentation domain, Figure 4 shows that MoH CPGs had domains that scored better, even when compared to CPGs published after 2009 or after 2013.

DISCUSSION

This study's findings show that Brazilian CPGs may have a wide range of methodological quality and transparency, depending on the publisher. The concern about the need to improve CPG quality is not recent. A 2000 study assessed 431 CPGs prepared by specialty societies and found unsatisfactory quality²². Recently, another study assessed CPGs for the pharmacological treatment of bipolar disorder and found that those prepared by specialty societies got lower scores than those prepared by other institutions²³. In this study, the assessed CPGs had low or moderate rigor of development, but those prepared by the MoH got higher scores than the others, as was the case in previous reports^{17,23}.

It is interesting to note that, in addition to MoH CPGs being of moderate quality and getting higher scores when compared to those of other publishers, except in the clarity of presentation domain, MoH CPG scores were more homogeneous than the others. This is likely related to the methodological guideline protocols that MoH preparers must follow to draft and publish CPGs^{24–27}. Another possible explanation is that only the MoH CPG developer group had methodologists specialized in CPG development and systematic review. In fact, as noted by Burgers et al., in a review of 86 guidelines from 11 countries, CPGs prepared within a program organized and coordinated by government institutions were of better quality²⁸.

There is, however, another possible explanation. It can be inferred that MoH GPCs were published more recently; therefore, CPG preparers may have followed recommendations featured in current studies when drafting the CPGs, such as the AGREE recommendations themselves. In fact, a systematic review of 626 CPGs published between 1980 and 2007 found that CPG quality has improved over the years¹⁷. However, in the present study, the sensitivity analysis showed that MoH CPGs still got higher scores in most domains when compared to CPGs that were only published after 2009 or 2013.

In addition, results from two other domains should be highlighted: Stakeholder involvement and applicability. As discussed previously¹⁴, insofar as the CPGs development group is concerned, no publisher explicitly considered the patients' preferences when developing the CPGs, and only the MoH seems to bring together a multidisciplinary team to prepare its CPGs. The specialty societies included only physicians from the same area. The BMA brought together mixed professionals, but the group comprised mainly physicians of different specialties. In addition to the multidisciplinary MoH CPG preparer group, the MoH promotes public consultations in which anyone can analyze and make suggestions for improving the CPGs.

The applicability domain was the one that scored lowest, corroborating previously reported results^{17,18,23,29}. Knowing that the applicability domain is directly related to the CPG's potential for implementation, publishers need to be concerned about the possibility of implementing the recommendations proposed in the CPG in the proposed context. Lack of concern with applicability is a critical issue, since CPGs should not only be a synthesis of the evidence, but also be able to translate scientific knowledge for use in clinical practice³⁰.

The only domain with no statistically significant difference among the publishers was editorial independence. MoH CPGs did not report whether the views of the funding source influenced CPG content. Although most CPGs revealed the authors' conflicts of interest, information about how the conflicts of interest would be managed, the explicit statement of the source of funding and of the conflicts of interest were absent. However, these results should be interpreted with caution because the assessment with AGREE is based on the reports indicated in the CPGs¹⁹, which may not truly reflect the CPG preparation process. By contrast, it is known that at least 80% of physicians have some relationship to pharmaceutical companies, such as the psychological effects and expectations of reciprocity³¹. Recently, study conducted among cancer CPGs reported that 86% of the authors had at least one financial conflicts of interest, meaning an average greater than \$200,000 (range \$0-\$2,756,713) in industry research

payments³². Furthermore, reports that financial ties to the pharmaceutical companies have not been fully disclosure by CPGs' authors³³ have raised the concerns about the credibility of the authors' conflict of interest declaration. Consequently, awareness of the importance of developing and implementing CPGs created by organizations and authors that have no conflict of interest must be reinforced³⁴.

In addition, it should be noted that the publishers used different terms to designate the CPGs. For example, specialty societies and the BMA have often used consensus terms or guidelines instead of CPGs. Despite publishing methodological guidelines based on AGREE II, GRADE, and ADAPTE^{25,27,35}, the Ministry of Health also preferred another term: clinical protocols and therapeutic guidelines. This lack of standardization and use of the term CPG may be related to the lack of understanding of the characteristics that should constitute a high-quality CPG and, thus, reduces methodological quality and transparency.

The CPG preparation process is complex³⁶, and demands time and financial resources³⁷. Alternatives such as CPG adaptation have been reported in other countries as an efficient way to compile CPGs^{38,39}. For example, middle-income countries such as South Africa and Kazakhstan have developed strategies for adapting CPGs to their context based on other high quality CPGs^{38,39}. The Ministry of Health of Saudi Arabia, in collaboration with McMaster University, developed 10 CPGs within 4 months using methods for adapting high-quality CPGs^{40,41}. As mentioned, most Brazilian municipalities have little resources available to prepare or adapt CPGs^{8,9}. A possible solution that would allow the development of high-quality GPCs for local realities would be the establishment of partnerships between the MoH and universities or specialty societies to adapt high-quality CPGs, following suit of successful experiences carried out in other countries.

The generalization of these results is subject to the documents related to the CPGs that were assessed. According to the AGREE II User Manual, all documents related to the CPG should be taken into account in the methodological assessment of quality and transparency¹⁹. Despite our extensive research for supplementary materials, however, some document might be lost in the quality assessment process, which would undermine AGREE scores. For example, Brazilian Society of Cardiology CPGs are published in scientific databases such as PubMed, and a more user-friendly version of the CPG is posted on the society's official website. As previously reported^{13,14}, MoH CPGs are published in two versions. The first is published in the Official Gazette of the Brazil without the flowcharts and tables that improve applicability and clarity of presentation domain scores. The second version is the most complete and user-friendly version of the CPG, and is compiled in the official MoH books. However, if the version of the book is not available, the CPG is deprived of the second version. In fact, in this study, a lot of the information about the CPG development process was found in the preface to the MoH books, as previously reported^{13,14}.

In addition, another limitation of this study is the non-assessment of the MoH "Notebooks of Basic Care" series. This series was not included in the study because, with the enactment of federal Act 12,401/2011 and of decree 7646/2011, the CONITEC was put in charge of developing CPGs^{4,6}. Finally, it is believed that there is room to improve the MoH CPG quality in coming years, since CONITEC published the first edition of the "Methodological Guidelines: Preparation of Clinical Guidelines" in 2016³⁵. This guideline follows the best evidence available for CPG preparation, such as AGREE II, and uses GRADE to formulate recommendations. However, until this new era of CPGs is published, health professionals must be cautious in choosing CPGs to guide their clinical practice.

This study's findings suggest that MoH CPGs have better methodological quality and transparency than other Brazilian CPGs. However, despite the need to improve MoH CPGs in

nearly all domains, MoH CPGs got more homogeneous scores, suggesting better consistency in the preparation method the MoH/CONITEC adopts. To avoid confusion and to improve the quality of care within finite resources in Brazil, and to avoid possible bias/conflicts of interest, national CPGs used within SUS should principally be developed by CONITEC with universities and authors that have no conflict of interest. As a result, this may ensure and enhance methodological quality to benefit the Brazilian public healthcare system.

REFERENCES

1. Silva HP, Petramale CA, Elias FTS. Advances and challenges to the Brazilian policy of health technology management. *Rev Saude Publica*. 2012;46(Supl. 1):83–90.
2. Pan American Health Organization. Developing Health Technology Assessment in Latin America and the Caribbean. Washington (DC): PAHO; 1998.
3. Brasil. Lei no 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. *Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil*, Brasília (DF), 2011 abr 29; Seção 1:1.
4. Capucho HC, Salomon FCR, Vidal ÁT, Louly PG, Santos VCC, Petramale CA. Incorporação de tecnologias em saúde no Brasil: novo modelo para o Sistema Único de Saúde. *BIS, Bol Inst Saúde*. 2012;13(3):215–22.
5. Caetano R, Silva RM da, Pedro ÉM, Oliveira IAG de, Biz AN, Santana P. Incorporação de novos medicamentos pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS, 2012 a junho de 2016. *Cien Saude Colet*. 2017;22(8):2513–25.
6. Santos-pinto CDB, Ventura M, Pepe VLE, Osorio-de-Castro CGS. Novos delineamentos da Assistência Farmacêutica frente à regulamentação da Lei Orgânica da Saúde. *Cad Saúde Pública*. 2013;29(6):1056–8.
7. Brasil. Portaria GM/MS no 1.555, de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil*, Brasília (DF), 2013 jul 31; Seção 1:71.
8. Machado CV, Lima LD de, Andrade CLT de. Federal funding of health policy in Brazil: trends and challenges. *Cad Saude Publica*. 2014;30(1):187–200.
9. Araújo CEL, Gonçalves GQ, Machado JA. Os municípios brasileiros e os gastos próprios com saúde: algumas associações. *Cien Saude Colet*. 2017;22(3):953–63.
10. Nobre MRC, Bernardo WM. Diretrizes AMB/CFM. *Rev Assoc Med Bras*. 2002;48(4):290–290.
11. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Consensos e diretrizes da SBPT [Internet]. Consensos e diretrizes da SBPT. [cited 2017 Apr 19]. Available from: <https://sbpt.org.br/consensos-e-diretrizes-da-sbpt/>
12. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia [Internet]. Consensos / Diretrizes. 2017 [cited 2017 Apr 19]. Available from: <http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes.asp>
13. Ronsoni RDM, Pereira CC de A, Stein AT, Osanai MH, Machado CJ. Avaliação de oito Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde por meio do instrumento AGREE II: um estudo piloto. *Cad Saude Publica*. 2015;31(6):1157–62.
14. Molino CDGRC, Romano-Lieber NS, Ribeiro E, de Melo DO. Non-communicable disease clinical practice guidelines in Brazil: A systematic assessment of methodological quality and transparency. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166367.
15. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;182(12):E839–42.
16. Khan GSCC, Stein AT. Adaptação transcultural do instrumento Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II (AGREE II) para avaliação de diretrizes clínicas. *Cad Saude Publica*. 2014;30(5):1111–4.
17. Alonso-Coello P, Irfan A, Solà I, Gich I, Delgado-Noguera M, Rigau D, et al. The quality of clinical practice guidelines over the last two decades: a systematic review of guideline appraisal studies. *Qual Saf Heal Care*. 2010;19(6):e58.

18. Knai C, Brusamento S, Legido-Quigley H, Saliba V, Panteli D, Turk E, et al. Systematic review of the methodological quality of clinical guideline development for the management of chronic disease in Europe. *Health Policy (New York)*. 2012;107(2–3):157–67.
19. AGREE Next Steps Consortium (2009). The AGREE II Instrument - Electronic version [Internet]. [cited 2017 Apr 19]. Available from: <http://www.agreetrust.org>
20. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159–74.
21. McMaster University. McMaster AGREE II score calculator Excel spreadsheet [Internet]. [cited 2015 Jul 8]. Available from: <http://fhswedge.csu.mcmaster.ca/ceftp/qasite/CriticalAppraisal.html>
22. Grilli R, Magrini N, Penna A, Mura G, Liberati A. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet*. 2000;355(9198):103–6.
23. Castellani A, Girlanda F, Barbui C. Rigour of development of clinical practice guidelines for the pharmacological treatment of bipolar disorder: systematic review. *J Affect Disord*. 2015;174:45–50.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológica: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas?: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 1a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. 1a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: ferramentas para adaptação de diretrizes clínicas. 1a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
28. Burgers JS, Cluzeau FA, Hanna SE, Hunt C, Grol R. Characteristics of high-quality guidelines: evaluation of 86 clinical guidelines developed in ten European countries and Canada. *Int J Technol Assess Health Care*. 2003;19(1):148–57.
29. Kredo T, Gerritsen A, van Heerden J, Conway S, Siegfried N. Clinical practice guidelines within the Southern African Development Community: a descriptive study of the quality of guideline development and concordance with best evidence for five priority diseases. *Health Res Policy Syst*. 2012;10:1.
30. Gagliardi AR, Berta W, Kothari A, Boyko J, Urquhart R. Integrated knowledge translation (IKT) in health care: a scoping review. *Implement Sci*. 2015;11(1):38.
31. Keller F., Marczewski K., Pavlović D. The relationship between the physician and pharmaceutical industry: Background ethics and regulation proposals. *Croat Med J*. 2016;57(4):398–401.
32. Mitchell AP, Basch EM, Dusetzina SB. Financial Relationships With Industry Among National Comprehensive Cancer Network Guideline Authors. *JAMA Oncol*. 2016;2(12):1628.
33. Cosgrove L, Bursztajn HJ, Krinsky S, Anaya M, Walker J. Conflicts of interest and disclosure in the American Psychiatric Association's clinical practice guidelines. *Psychother Psychosom*. 2009;78(4):228–32.
34. Schott G, Dünneberger C, Mühlbauer B, Niebling W, Pacht H, Ludwig W-D. Does the Pharmaceutical Industry Influence Guidelines? *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(35–36):575–83.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes Metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas. 1a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
36. Atkins, L., Smith, J.A., Kelly, M.P., Michie S. The process of developing evidence-based guidance in medicine and public health: a qualitative study of views from the inside. *Implement Sci*. 2013;8:101.
37. Grimmer K, Dizon J, Louw Q, Kredo T, Young T, Machingaidze S. South African Guidelines Excellence (SAGE): Efficient, effective and unbiased clinical practice guideline teams. *S Afr Med J*. 2016;106(5):440–1.
38. McGowan J, Muratov S, Tsepke A, Issina A, Slawacki E, Lang ES. Clinical practice guidelines were

adapted and implemented meeting country-specific requirements - The example of Kazakhstan. *J Clin Epidemiol*. 2016;69:8–15.

39. Kredo T, Machingaidze S, Louw Q, Young T, Grimmer K. South African Guidelines Excellence (SAGE): What ' s in a name? *S Afr Med J*. 2016;106(1):18–20.

40. Rayess Z Al, Wiercioch W. A new approach to CPG adaptation in Saudi Arabia: Adaptation of practice guidelines to a country-specific context using the GRADE/DECIDE evidence to decision framework. In: *GIN Conference*; 2014; Melbourne.

41. Al-Hameed F, Al-Dorzi H, Al-Momen A, Algahtani F, Al-Zahrani H, Al-Saleh K, et al. The Saudi Clinical Practice Guideline for the treatment of venous thromboembolism. Outpatient versus inpatient management. *Saudi Med J*. 2015 Aug;36(8):1004–10.

APÊNDICE E – Artigo publicado na Systematic Review.²⁹²

Molino et al. *Systematic Reviews* (2017) 6:220
DOI 10.1186/s13643-017-0621-5

Systematic Reviews

PROTOCOL

Open Access

Methodological quality and transparency of clinical practice guidelines for the pharmacological treatment of non-communicable diseases using the AGREE II instrument: a systematic review protocol

Caroline de Godoi Rezende Costa Molino¹, Eliane Ribeiro¹, Nicolina Silvana Romano-Lieber², Airtón Tetelbom Stein³ and Daniela Oliveira de Melo^{4*}

Abstract

Background: Non-communicable diseases (NCDs) are the leading cause of death worldwide. Clinical practice guidelines (CPGs) constitute an important tool for the promotion of evidence-based health, which may improve healthcare outcomes for individuals with NCDs. Studies have shown that many CPGs have poor or moderate quality. Therefore, the aim of the proposed study is to systematically identify and appraise CPGs for pharmacological treatment of the most prevalent NCDs in primary care.

Methods: A comprehensive literature search will be conducted in the following databases: MEDLINE, Embase and Cochrane Library. Twelve databases specific to CPGs will also be searched. Three appraisers will assess the quality of the CPGs using the Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE) Instrument, version II. The AGREE II results will be checked for discrepancies. Differences between scores equal than or greater to 2 will be considered discrepant and the appraisers will decide the final score by consensus. If no consensus is reached, a fourth appraiser will decide the score. According to the AGREE II User's Manual, the six domains of the instrument are independent. Thus, each domain score will be calculated by the sum of the individual item scores and scaling the total as a percentage of the maximum possible score for the domain.

Discussion: The AGREE II instrument will be applied to evaluate the quality of CPGs and contribute to enhance the discussion and development of guidelines of high quality. The findings will be submitted for publication in high-impact, peer-reviewed scientific journals and will also be disseminated at international conferences.

Systematic review registration: PROSPERO CRD42016043364

Keywords: Practice guideline, AGREE instrument, Review, Primary health care, Chronic disease, Clinical protocols

* Correspondence: danimelofarmacia@gmail.com

⁴Department of Biological Sciences, Institute of Environmental Sciences, Chemical and Pharmaceutical, Federal University of São Paulo (UNIFESP), Avenida Conceição, 329, Centro, Diadema, SP 09920-000, Brazil
Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s). 2017 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

Non-communicable diseases (NCDs) are the major cause of death worldwide, accounting for 70% of deaths in 2015 [1]. The most prevalent NCDs are cardiovascular disease, cancer, respiratory disease, type 2 diabetes mellitus and mental illness [1–5]. The burden is higher in low- and middle-income countries, since the impact on the expenditures of households is higher and nearly three quarters of NCD-related deaths occur in these countries [3, 6].

Clinical practice guidelines (CPGs) influence the clinical practice. Several societies identify relevant clinical fields, formulate clinical questions, review the evidences, and formulate recommendations that health professionals and patients should follow [7]. Several CPGs have been developed worldwide, which increases concerns related to the quality of these guidelines. Indeed, studies have shown that many CPGs have only poor to moderate quality [8–11] and fail in terms of evaluating and making available resources for the implementation of recommendations on the part of healthcare services [12]. Different tools have been developed to enable the assessment of the quality of CPGs [13]. The Appraisal of Guidelines Research & Evaluation (AGREE) Instrument was developed by an international group. This assessment tool was first published in 2003 and updated in 2009 (AGREE II) [14]. The AGREE II has been widely used and provides a comprehensive, rapid, robust appraisal of CPGs [13–16].

Although previous studies have appraised the quality of CPGs [9, 17–20], there is a lack of a comprehensive systematic review and critical appraisal of CPGs for the treatment of NCDs. Therefore, the proposed study will systematically identify and appraise CPGs for the pharmacological treatment of most prevalent NCDs in primary care. The present study is an extension of our previous work, Molino et al. 2016 [8].

The primary objective is to assess the methodological rigor of the development and transparency of CPGs comprising pharmacological treatment for NCDs using the AGREE II instrument and identify CPGs of high quality. The secondary objective is to identify factors associated with the quality of these CPGs.

Methods

Protocol and registration

This study is registered in the PROSPERO database under protocol CRD42016043364 [21] and was prepared in compliance with the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) [22], see Additional file 1.

Literature search

A comprehensive literature search will be conducted in the following databases: MEDLINE (through PubMed),

Embase and the Cochrane Library (through CENTRAL). The following databases specific to CPGs will also be searched: Australian Clinical Practice Guidelines (clinicalguidelines.gov.au), Brazilian Ministry of Health (saude.gov.br), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (cadth.ca), Canadian Medical Association (cma.ca), Chilean Ministry of Health (biblioteca-minsal.cl/guias-clinicas-auge/), Colombian Ministry of Health and Social Protection (http://gpc.minsalud.gov.co/gpc/SitePages/default_gpc.aspx), Guidelines International Network (g-i-n.net), Institute for Clinical Systems Improvement (icsi.org), National Guideline Clearinghouse (guidelines.gov), Portal GuíaSalud (guiasalud.es), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (sign.ac.uk), and the National Institute for Health and Care Excellence (nice.org.uk/). The sample search is shown in Additional file 2. The literature search involved the period from January 1, 2011, to December 31, 2016. The search was first conducted on May 24, 2016, and updated on January 22, 2017.

Eligibility criteria

CPGs for the treatment of the following NCDs will be selected: asthma, atrial fibrillation, benign prostatic hyperplasia, chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure, coronary artery disease and/or stable angina, dementia, depression, type 2 diabetes mellitus, gastroesophageal reflux disease, hypercholesterolemia, hypertension, osteoarthritis and osteoporosis [4, 5, 23–26]. A study will be considered a CPG when it comprises recommendations of pharmacological treatment for the treatment of the NCDs listed.

CPGs will be included if the pharmacological recommendations target adults or older adults; are written in English, Portuguese, or Spanish; and were published from January 1, 2011, to December 31, 2016. CPGs in which pharmacological recommendations are only one part will also be included. CPGs will be excluded for the following reasons: absence of pharmacological treatment recommendations; designed for local use, for example in a single health facility or single regional health service; designed for use with only hospitalized patients or patients in long-term care facilities; designed for a specific population within any of the listed NCDs, such as treatment of depression among individuals with cancer; the most recent version is unavailable; the full text is unavailable or only a summary of the recommendations is available; or the condition addressed is not on the pre-established list of NCDs. Documents that had only addressed the use of medications, for example, guidance about interventions to improve the appropriate use of/adherence to medications, will be also excluded.

Clinical practice guideline selection and data extraction

Figure 1 shows the proposed CPG selection process. Potentially relevant records from the MEDLINE, Embase, and Cochrane Library databases will be retrieved and added to the Mendeley desktop® program. Duplicated studies will be excluded using the same software. The titles and abstracts will be independently screened by two reviewers, who will then conduct a full-text screening based on the eligibility criteria. Discrepancies will be resolved by a third reviewer.

Records from the CPG-specific databases will be added to an Excel® worksheet. One reviewer will conduct a full-text screening for duplicated records from the MEDLINE, Embase, and Cochrane Library databases. Two reviewers will then include records by consensus. Discrepancies that cannot be resolved through discussion will be referred to a third reviewer.

A hand search will also be performed in the publisher websites to identify and include the latest version and every document related to the selected CPGs, such as supplementary documents, summaries of the recommendations, documents aimed at patient education, and a previous version when mentioned in the CPG. For instance, the original publication of the CPG from the National Guideline Clearinghouse will be included and both publications will be assessed as one CPG. Moreover, CPGs considered withdrawn from the specific

guidelines database will be included when such CPGs are still valid in the original publisher website.

Data extraction of the selected studies will be conducted independently by two reviewers using a standard form in Google Forms®. To perform the data extraction process, the reviewers will log onto their Google account, which will make it possible to track each reviewer response. Extracted data will be downloaded as an Excel® worksheet and the reviewers will check for agreement. Discrepancies will be resolved by consensus. If no consensus is reached, a third reviewer will make the decision.

The following data will be extracted: type of NCD, number of authors, year of publication or update, defined time to update, publisher and type of publisher (government, medical society, or university), type of guideline (formulated, adapted, updated, or review), country, funding, aim, target population/healthcare professional, scope (diagnostic, prevention, screening, pharmacological, or non-pharmacological treatment), type of study method (systematic review, consensus, overview), methods of formulating recommendation (consensus, not mentioned, other), and methods of grading evidence (GRADE [27], Oxford [28], not mentioned, other).

Quality assessment

The quality of each CPG will be assessed using the Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE)

Instrument, version II (AGREE II) [14]. AGREE II was chosen as it allows a comprehensive appraisal of CPGs and is a widely accepted tool for the evaluation of the rigor of the development and transparency of CPGs [13–16]. The AGREE II that has been translated and validated in Portuguese will be used [29]. This tool comprises 23 items organized into six domains: (1) scope and purpose, (2) stakeholder involvement, (3) rigor of development, (4) clarity of presentation, (5) applicability, and (6) editorial independence. Each item is scored on a 7-point scale, for which 1 indicates a very poor report of the concept evaluated and 7 is attributed when all criteria and considerations are met [30].

Three appraisers will perform the quality assessment using the AGREE II instrument. Another reviewer will check the AGREE II results. Differences among scores of each item equal to or greater than 2 will be considered discrepant and the appraisers will decide the final score by consensus. If no consensus is reached, a fourth appraiser will decide the score.

The quality score of each CPG will be calculated per domain, as described in the AGREE II User's Manual [30]. In summary, the six domains are independent and scores should therefore be calculated as the sum of the individual items in each domain, and then the total should be scaled as a percentage of the maximum possible score for the domain (Fig. 2). AGREE II appraisals

will be conducted using the My AGREE PLUS platform, available at <http://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-plus/>.

In addition to the six domains, the AGREE II instrument provides two overall assessments in which the appraisers score a CPG using the same 7-point scale and state whether they would recommend its use. As these assessments constitute a subjective analysis [9, 10], both overall assessments will not be considered for the purposes of statistical analysis.

AGREE II training

The appraisers will be trained to use the AGREE II instrument in the following steps:

- 1) Study the AGREE II User's Manual [30], a paper on the AGREE II validation in Brazil [29] and a paper offering an assessment of the Brazilian Ministry of Health guidelines [31]
- 2) Register with the My AGREE PLUS platform available at <http://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-plus/> and fill out the AGREE II Online Training Tool available at <http://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-ii-training-tools/>
- 3) Appraise three CPGs of different levels of quality: two from the Brazilian Ministry of Health and one from the National Institute for Health and Care

For this example, scores attributed by 3 appraisers for Domain 1 are considered

	Item 1	Item 2	Item 3	Total
Appraiser 1	6	5	6	17
Appraiser 2	7	6	6	19
Appraiser 3	4	3	1	8
Total	17	14	13	44

Maximum score = 7 (strongly agree) x 3 (items) x 3 (appraisers) = 63

Minimum score = 1 (strongly disagree) x 3 (items) x 3 (appraisers) = 9

Calculation of domain percentage:

$$\frac{\text{Obtained score} - \text{minimum score}}{\text{Maximum score} - \text{minimum score}}$$

$$\frac{44 - 9}{63 - 9} \times 100 = 65\%$$

Fig. 2 Example of AGREE II percentage calculation considering Domain 1 and 3 appraisers. This figure was adapted from the AGREE II User's Manual [30]

Excellence (NICE); discuss the results with another, previously trained appraiser

- 4) Appraise two additional CPGs: one from an American medical society and one from the National Guideline Clearinghouse (NGC); discuss the results with another, previously trained appraiser

Strategy for data synthesis

In accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement, the study selection process will be presented in a flow diagram (Fig. 1) describing the total of number of records found per database, total number of duplicates, records excluded based on the title and abstract, records excluded following the full-text screening with the rationale described, and total number of CPGs included. Each excluded study and the rationale for the exclusion will be provided as a supplementary document. The AGREE II scores will also be made available as a supplementary document.

The summary of the extracted data and AGREE scores will be presented in a descriptive table. Descriptive statistics will be calculated for all domains (mean, median, interquartile range). The data will be tested for normality and proper inferential tests will be conducted to analyze the magnitude and direction of associations between CPG quality and the extracted variables (year of publication, country, type of guideline, publisher, method of development, formulation of recommendation and grading evidence, applicability to older adults, and applicability to individuals with multimorbidity). Graphs will be plotted as needed. Two-sided *p* values less than 0.05 will be considered statistically significant. The statistical analysis will be conducted using the STATA 13[®] software.

Discussion

As a result of the proposed study, we expect to identify high quality CPGs for NCDs using the AGREE II instrument and associated factors of high-quality CPGs. Moreover, future studies may also develop and disseminate a matrix of pharmacological recommendations for each NCD listed based on the high-quality CPGs identified. Finally, we believe the results of this study will be of great interest to other health institutions, CPG developers, and policy makers worldwide, helping them to select and adapt high-quality CPGs.

The research findings will be submitted for publication in high-impact, peer-reviewed scientific journals and will also be disseminated at international conferences. The PRISMA statement will be followed to report the study.

Strengths and limitations

This review has several strengths. First, an extensive literature search will be conducted in 15 databases and all

studies comprising relevant outcomes, recommendations, and the trade-off between the benefits and harms of interventions addressing NCDs will be included. Second, CPGs written in any of the three languages (English, Portuguese, and Spanish) will be included. Third, CPGs for prevalent NCDs will be evaluated. Fourth, two reviewers will perform the data extraction independently, which will comprise a variety of CPG characteristics. Fifth, the CPG appraisers will be extensively trained in the use of the AGREE II instrument. Sixth, three appraisers will assess CPGs using the AGREE II instrument. Seventh, a high degree of rigor will be used to verify discrepancies in the scores of AGREE II among the appraisers.

The limitations of this review might be the non-inclusion of CPGs without pharmacological treatment, in which had been written in other languages and published in databases other than those considered. Besides our comprehensive literature search, the results of our study may be influenced by publication bias. The quality of CPGs might be overestimated as we will search on bibliographic and specific guideline databases only. Poor-quality CPG may not be included in those databases. However, since studies showed that the quality of CPG may have a wide variation [9, 10], we considered that the publication bias might be minimal. Moreover, our results might be underestimated as CPGs from countries that have been developing CPG systematically, such as Germany, might not be included in our study due to the language restrictions.

Additional files

Additional file 1: Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols 2015 statement (PRISMA-P checklist): required components to report in a systematic review protocol. (PDF 343 kb)

Additional file 2: Sample search: sample search for the database MEDLINE (through PubMed). (PDF 298 kb)

Acknowledgements

The authors wish to acknowledge Melissa Brouwers for her insightful comments.

Funding

This work is supported by the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq, process number 164700/2015–3). The funding source did not influence the content of this study.

Availability of data and materials

Not applicable

Authors' contributions

DOM conceived the idea for the systematic review and is the guarantor. CGRCM and DOM wrote the protocol, performed the literature search, and will be the third or fourth reviewer. ER, NSRL, and ATS critically revised the manuscript and made substantive intellectual contributions to the development of this protocol. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable

Consent for publication

Not applicable

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

- ¹Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo, Av. Professor Lineu Prestes, 580, São Paulo, SP 05508-000, Brazil.
²Department of Politics, Management and Health, School of Public Health, University of São Paulo, Av. Dr. Arnaldo, 715, São Paulo, SP 01246-904, Brazil.
³Department of Public Health, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Rua Sarmento Leite, 245 -, Porto Alegre, RS 90050-170, Brazil.
⁴Department of Biological Sciences, Institute of Environmental Sciences, Chemical and Pharmaceutical, Federal University of São Paulo (UNIFESP), Avenida Conceição, 329, Centro, Diadema, SP 09920-000, Brazil.

Received: 9 May 2017 Accepted: 23 October 2017

Published online: 02 November 2017

References

- Mayor S. Non-communicable diseases now cause two thirds of deaths worldwide. *BMJ*. 2016;355:j5456.
- Smith R. Global response to non-communicable disease. *BMJ*. 2011;342:d3823.
- World Health Organization (WHO). Noncommunicable diseases [Internet]. WHO Mediacentre—Fact sheets. 2015 [cited 10 Feb 2017]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/>
- Ornstein SM, Nietert PJ, Jenkins RG, Litvin CB. The prevalence of chronic diseases and multimorbidity in primary care practice: a PPRNet report. *J Am Board Fam Med*. 2013;26:518–24.
- Roberts KC, Rao DP, Bennett TL, Loukine L, Jayaraman GC. Prevalence and patterns of chronic disease multimorbidity and associated determinants in Canada. *Heal Promot Chronic Dis Prev Canada*. 2015;35:87–94.
- Jaspers I, Colpani V, Chaker L, van der Lee SJ, Muka T, Imo D, et al. The global impact of non-communicable diseases on households and impoverishment: a systematic review. *Lancet*. 2014;383:163–188.
- Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schünemann H, Levy MM, Kunz R, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ*. 2008;337:a744.
- Molino CDGRC, Romano-Lieber NS, Ribeiro E, de Melo DO. Non-communicable disease clinical practice guidelines in Brazil: a systematic assessment of methodological quality and transparency. *PLoS One*. 2016;11:e0166367.
- Alonso-Coello P, Irfan A, Solà I, Gich I, Delgado-Noguera M, Rigau D, et al. The quality of clinical practice guidelines over the last two decades: a systematic review of guideline appraisal studies. *Qual Saf Heal Care*. 2010;19:e58.
- Knai C, Brusamento S, Legido-Quigley H, Saliba V, Panteli D, Turk E, et al. Systematic review of the methodological quality of clinical guideline development for the management of chronic disease in Europe. *Health Policy (New York)*. 2012;107:157–67.
- Chen Y, Hu S, Wu L, Fang X, Xu W, Shen G. Clinical practice guidelines for hypertension in China: a systematic review of the methodological quality. *BMJ Open*. 2015;5:e008099.
- Gagliardi AR, Brouwers MC. Do guidelines offer implementation advice to target users? A systematic review of guideline applicability. *BMJ Open*. 2015;5:e007047.
- Siering U, Eikermann M, Hausner E, Hoffmann-Eßer W, Neugebauer EA. Appraisal tools for clinical practice guidelines: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8:e82915.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;182:E839–42.
- Semlitsch T, Blank WA, Kopp IB, Siering U, Siebenhofer A. Evaluating guidelines: a review of key quality criteria. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112:471–8.
- Legido-Quigley H, Panteli D, Brusamento S, Knai C, Saliba V, Turk E, et al. Clinical guidelines in the European Union: mapping the regulatory basis, development, quality control, implementation and evaluation across member states. *Health Policy*. 2012;107:146–56.
- Kung J, Miller RP, Mackowiak PA. Failure of clinical practice guidelines to meet Institute of Medicine Standards: two more decades of little, if any. *Progress Arch Intern Med*. 2012;172:1.
- Shaneyfelt T, Mayo-Smith M, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA*. 1999;281:1900–5.
- Grilli R, Magrini N, Penna A, Mura G, Liberati A. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet*. 2000;355:103–6.
- Kryworuchko J, Stacey D, Bai N, Graham ID. Twelve years of clinical practice guideline development, dissemination and evaluation in Canada (1994 to 2005). *Implement Sci*. 2009;4:49.
- Molino C, Melo D, Romano-Lieber N, Ribeiro E. Non-communicable disease practice guidelines: a systematic assessment of methodological quality and transparency. *PROSPERO* [Internet]. 2016;CRD42016043364. Available from: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42016043364
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4:1.
- Lefèvre T, D'vernois J-F, De Andrade V, Crozet C, Lombail P, Gagnayre R. What do we mean by multimorbidity? An analysis of the literature on multimorbidity measures, associated factors, and impact on health services organization. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2014;62:305–314.
- Lorgunpai SJ, Grammas M, Lee DSH, McAvay G, Charpentier P, Tinetti ME. Potential therapeutic competition in community-living older adults in the U.S.: use of medications that may adversely affect a coexisting condition. *PLoS One*. 2014;9:e89447.
- Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380:37–43.
- Menotti A, Mulder I, Nissinen A, Giampaoli S, Feskens EJM, Kromhout D. Prevalence of morbidity and multimorbidity in elderly male populations and their impact on 10-year all-cause mortality: the FINE study (Finland, Italy, Netherlands, elderly). *J Clin Epidemiol*. 2001;54:680–6.
- GRADE Working group [Internet]. [cited 5 Feb 2017]. Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/>
- OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 Levels of Evidence [Internet]. [cited 2017 Feb 5]. Available from: <http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/OCEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>
- Khan GSCC, Stein AT. Adaptação transcultural do instrumento Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II (AGREE II) para avaliação de diretrizes clínicas. *Cad Saude Publica*. 2014;30:1111–4.
- AGREE Next Steps Consortium (2009). The AGREE II Instrument [Electronic version] [Internet]. Available from: <http://www.agreetrust.org>
- Ronsoni RDM, CC de A P, Stein AT, Osanai MH, Machado CJ. Avaliação de oito Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde por meio do instrumento AGREE II: um estudo piloto. *Cad Saude Publica*. 2015;31:1157–62.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit

APÊNDICE F – Estratégia de busca sistemática.²¹

Medline (by Pubmed website) at 10/30/2015

((("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type]) OR "Clinical Protocols"[Mesh]) OR "Consensus"[Mesh]) OR "Standard of Care"[Mesh] OR Protocol, Clinical OR Clinical Protocol OR Protocols, Clinical OR Treatment Protocols OR Treatment Protocol OR Protocols, Treatment OR Clinical Research Protocol OR Research Protocols, Clinical OR Protocols, Clinical Research OR Research Protocol, Clinical OR Clinical Research Protocols OR Protocol, Clinical Research OR Consensus Development OR Development, Consensus OR Care Standard OR Care Standards OR Standards of Care AND "Brazil"[Mesh] AND "Hypertension"[Mesh] OR Blood Pressure, High OR Blood Pressures, High OR High Blood Pressure OR High Blood Pressures)

((("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type]) OR "Clinical Protocols"[Mesh]) OR "Consensus"[Mesh]) OR "Standard of Care"[Mesh] OR Protocol, Clinical OR Clinical Protocol OR Protocols, Clinical OR Treatment Protocols OR Treatment Protocol OR Protocols, Treatment OR Clinical Research Protocol OR Research Protocols, Clinical OR Protocols, Clinical Research OR Research Protocol, Clinical OR Clinical Research Protocols OR Protocol, Clinical Research OR Consensus Development OR Development, Consensus OR Care Standard OR Care Standards OR Standards of Care AND "Brazil"[Mesh] AND "Heart Failure"[Mesh] OR Cardiac Failure OR Heart Decompensation OR Decompensation, Heart OR Heart Failure, Right-Sided OR Heart Failure, Right Sided OR Right-Sided Heart Failure OR Right Sided Heart Failure OR Myocardial Failure OR Congestive Heart Failure OR Heart Failure, Congestive OR Heart Failure, Left-Sided OR Heart Failure, Left Sided OR Left-Sided Heart Failure OR Left Sided Heart Failure)

((("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type]) OR "Clinical Protocols"[Mesh]) OR "Consensus"[Mesh]) OR "Standard of Care"[Mesh] OR Protocol, Clinical OR Clinical Protocol OR Protocols, Clinical OR Treatment Protocols OR Treatment Protocol OR Protocols, Treatment OR Clinical Research Protocol OR Research Protocols, Clinical OR Protocols, Clinical Research OR Research Protocol, Clinical OR Clinical Research Protocols OR Protocol, Clinical Research OR Consensus Development OR Development, Consensus OR Care Standard OR Care Standards OR Standards of Care AND "Brazil"[Mesh] AND "Angina, Stable"[Mesh] OR Anginas, Stable OR Stable Angina OR Stable Anginas OR Chronic Stable Angina OR Angina, Chronic Stable OR Anginas, Chronic Stable OR Chronic Stable Anginas OR Stable Angina, Chronic OR Stable Anginas, Chronic OR Angina Pectoris, Stable OR Angina Pectori, Stable OR Pectori, Stable Angina OR Pectoris, Stable Angina OR Stable Angina Pectori OR Stable Angina Pectoris)

((("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type]) OR "Clinical Protocols"[Mesh]) OR "Consensus"[Mesh]) OR "Standard of Care"[Mesh] OR Protocol, Clinical OR Clinical Protocol OR Protocols, Clinical OR Treatment Protocols OR Treatment Protocol OR Protocols, Treatment OR Clinical Research Protocol OR Research Protocols, Clinical OR Protocols, Clinical Research OR Research Protocol, Clinical OR Clinical Research Protocols OR Protocol, Clinical Research OR Consensus Development OR Development, Consensus OR Care Standard OR Care Standards OR Standards of Care AND "Brazil"[Mesh] AND "Atrial Fibrillation"[Mesh] OR Atrial Fibrillations OR Fibrillation, Atrial OR Fibrillations, Atrial OR Familial Atrial Fibrillation OR Auricular Fibrillation OR Auricular Fibrillations OR Fibrillation, Auricular OR Fibrillations, Auricular)

((("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type]) OR "Clinical Protocols"[Mesh]) OR "Consensus"[Mesh]) OR "Standard of Care"[Mesh] OR Protocol, Clinical OR Clinical Protocol OR Protocols, Clinical OR Treatment Protocols OR Treatment Protocol OR Protocols, Treatment OR Clinical Research Protocol OR Research Protocols, Clinical OR Protocols, Clinical Research OR Research Protocol, Clinical OR Clinical Research Protocols OR Protocol, Clinical Research OR Consensus Development OR Development, Consensus OR Care Standard OR Care Standards OR Standards of Care AND "Brazil"[Mesh] AND "Coronary Artery Disease"[Mesh] OR Artery Disease, Coronary OR Artery Diseases, Coronary OR Coronary Artery Diseases OR Disease, Coronary Artery OR Diseases, Coronary Artery OR Coronary Arteriosclerosis OR Arterioscleroses, Coronary OR Coronary Arterioscleroses OR Atherosclerosis, Coronary OR Atheroscleroses, Coronary OR Coronary Atheroscleroses OR Coronary Atherosclerosis OR Arteriosclerosis, Coronary)

((("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type]) OR "Clinical Protocols"[Mesh]) OR "Consensus"[Mesh]) OR "Standard of Care"[Mesh] OR Protocol, Clinical OR Clinical Protocol OR Protocols, Clinical OR Treatment Protocols OR Treatment Protocol OR Protocols, Treatment OR Clinical Research Protocol OR Research Protocols, Clinical OR Protocols, Clinical Research OR Research Protocol, Clinical OR Clinical Research Protocols OR Protocol, Clinical Research OR Consensus Development OR Development, Consensus OR Care Standard OR Care Standards OR Standards of Care AND "Brazil"[Mesh] AND "Hypercholesterolemia"[Mesh] OR Hypercholesterolemias OR Elevated Cholesterol OR Hypercholesteremia OR Hypercholesteremias)

((("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type]) OR "Clinical Protocols"[Mesh]) OR "Consensus"[Mesh]) OR "Standard of Care"[Mesh] OR Protocol, Clinical OR Clinical Protocol OR Protocols, Clinical OR Treatment Protocols OR Treatment Protocol OR Protocols, Treatment OR Clinical Research Protocol OR Research Protocols, Clinical OR Protocols, Clinical Research OR Research Protocol, Clinical OR Clinical Research Protocols OR Protocol, Clinical Research OR Consensus Development OR Development, Consensus OR Care Standard OR Care Standards OR Standards of Care AND "Brazil"[Mesh] AND "Diabetes Mellitus"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR Diabetes Insipidus OR Diabetic Diet OR Prediabetic State OR Scleredema Adultorum OR Glycosylation End Products, Advanced OR Glucose Intolerance OR Gastroparesis OR NIDDM OR Maturity-Onset Diabetes OR Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent OR Diabetes Mellitus, Adult-Onset OR Adult-Onset Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Adult Onset OR Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant OR Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant OR Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Maturity-Onset OR Diabetes Mellitus, Maturity Onset OR Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent OR Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent OR Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent OR Diabetes Mellitus, Slow-Onset OR Diabetes Mellitus, Slow Onset OR Slow-Onset Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Stable OR Stable Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Type II OR Maturity-Onset Diabetes Mellitus OR Maturity Onset Diabetes Mellitus OR MODY OR Type 2 Diabetes Mellitus OR Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus)

((("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type]) OR "Clinical Protocols"[Mesh]) OR "Consensus"[Mesh]) OR "Standard of Care"[Mesh] OR Protocol, Clinical OR Clinical Protocol OR Protocols, Clinical OR Treatment Protocols OR Treatment Protocol OR Protocols, Treatment OR Clinical Research Protocol OR Research Protocols, Clinical OR Protocols, Clinical Research OR Research Protocol, Clinical OR Clinical Research Protocols OR Protocol, Clinical Research OR Consensus Development OR Development, Consensus OR Care Standard OR Care Standards

OR Standards of Care AND "Brazil"[Mesh] AND "Osteoarthritis"[Mesh] OR Osteoarthritis OR Osteoarthrosis OR Osteoarthroses OR Arthritis, Degenerative OR Arthritides, Degenerative OR Degenerative Arthritides OR Degenerative Arthritis OR Osteoarthrosis Deformans)

((("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type]) OR "Clinical Protocols"[Mesh]) OR "Consensus"[Mesh]) OR "Standard of Care"[Mesh] OR Protocol, Clinical OR Clinical Protocol OR Protocols, Clinical OR Treatment Protocols OR Treatment Protocol OR Protocols, Treatment OR Clinical Research Protocol OR Research Protocols, Clinical OR Protocols, Clinical Research OR Research Protocol, Clinical OR Clinical Research Protocols OR Protocol, Clinical Research OR Consensus Development OR Development, Consensus OR Care Standard OR Care Standards OR Standards of Care AND "Brazil"[Mesh] AND "Osteoporosis"[Mesh] OR Osteoporoses OR Osteoporosis, Post-Traumatic OR Osteoporosis, Post Traumatic OR Post-Traumatic Osteoporoses OR Post-Traumatic Osteoporosis OR Osteoporosis, Senile OR Osteoporoses, Senile OR Senile Osteoporoses OR Senile Osteoporosis OR Osteoporosis, Involutional OR Osteoporosis, Age-Related OR Osteoporosis, Age Related OR Bone Loss, Age-Related OR Age-Related Bone Loss OR Age-Related Bone Losses OR Bone Loss, Age Related OR Bone Losses, Age-Related OR Age-Related Osteoporosis OR Age Related Osteoporosis OR Age-Related Osteoporoses OR Osteoporoses, Age-Related)

((("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type]) OR "Clinical Protocols"[Mesh]) OR "Consensus"[Mesh]) OR "Standard of Care"[Mesh] OR Protocol, Clinical OR Clinical Protocol OR Protocols, Clinical OR Treatment Protocols OR Treatment Protocol OR Protocols, Treatment OR Clinical Research Protocol OR Research Protocols, Clinical OR Protocols, Clinical Research OR Research Protocol, Clinical OR Clinical Research Protocols OR Protocol, Clinical Research OR Consensus Development OR Development, Consensus OR Care Standard OR Care Standards OR Standards of Care AND "Brazil"[Mesh] AND "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] OR COPD OR Chronic Obstructive Pulmonary Disease OR COAD OR Chronic Obstructive Airway Disease OR Chronic Obstructive Lung Disease OR Airflow Obstruction, Chronic OR Airflow Obstructions, Chronic OR Chronic Airflow Obstructions OR Chronic Airflow Obstruction)

((("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type]) OR "Clinical Protocols"[Mesh]) OR "Consensus"[Mesh]) OR "Standard of Care"[Mesh] OR Protocol, Clinical OR Clinical Protocol OR Protocols, Clinical OR Treatment Protocols OR Treatment Protocol OR Protocols, Treatment OR Clinical Research Protocol OR Research Protocols, Clinical OR Protocols, Clinical Research OR Research Protocol, Clinical OR Clinical Research Protocols OR Protocol, Clinical Research OR Consensus Development OR Development, Consensus OR Care Standard OR Care Standards OR Standards of Care AND "Brazil"[Mesh] AND "Asthma"[Mesh] OR Asthmas OR Bronchial Asthma OR Asthma, Bronchial)

((("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type]) OR "Clinical Protocols"[Mesh]) OR "Consensus"[Mesh]) OR "Standard of Care"[Mesh] OR Protocol, Clinical OR Clinical Protocol OR Protocols, Clinical OR Treatment Protocols OR Treatment Protocol OR Protocols, Treatment OR Clinical Research Protocol OR Research Protocols, Clinical OR Protocols, Clinical Research OR Research Protocol, Clinical OR Clinical Research Protocols OR Protocol, Clinical Research OR Consensus Development OR Development, Consensus OR Care Standard OR Care Standards OR Standards of Care AND "Brazil"[Mesh] AND "Gastroesophageal Reflux"[Mesh] OR Gastric Acid Reflux OR Acid Reflux, Gastric OR Reflux, Gastric Acid OR Gastric Acid Reflux Disease OR Gastro-Esophageal Reflux OR Gastro Esophageal Reflux OR Reflux, Gastro-Esophageal OR Gastroesophageal Reflux Disease OR GERD OR Reflux, Gastroesophageal OR Esophageal Reflux OR Gastro-oesophageal Reflux OR Gastro oesophageal Reflux OR Reflux,

Gastro-oesophageal)

((("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type]) OR "Clinical Protocols"[Mesh]) OR "Consensus"[Mesh]) OR "Standard of Care"[Mesh] OR Protocol, Clinical OR Clinical Protocol OR Protocols, Clinical OR Treatment Protocols OR Treatment Protocol OR Protocols, Treatment OR Clinical Research Protocol OR Research Protocols, Clinical OR Protocols, Clinical Research OR Research Protocol, Clinical OR Clinical Research Protocols OR Protocol, Clinical Research OR Consensus Development OR Development, Consensus OR Care Standard OR Care Standards OR Standards of Care AND "Brazil"[Mesh] AND "Dementia"[Mesh] OR Dementias OR Amentia OR Amentias OR Senile Paranoid Dementia OR Dementias, Senile Paranoid OR Paranoid Dementia, Senile OR Paranoid Dementias, Senile OR Senile Paranoid Dementias OR Familial Dementia OR Dementia, Familial OR Dementias, Familial OR Familial Dementias)

((("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type]) OR "Clinical Protocols"[Mesh]) OR "Consensus"[Mesh]) OR "Standard of Care"[Mesh] OR Protocol, Clinical OR Clinical Protocol OR Protocols, Clinical OR Treatment Protocols OR Treatment Protocol OR Protocols, Treatment OR Clinical Research Protocol OR Research Protocols, Clinical OR Protocols, Clinical Research OR Research Protocol, Clinical OR Clinical Research Protocols OR Protocol, Clinical Research OR Consensus Development OR Development, Consensus OR Care Standard OR Care Standards OR Standards of Care AND "Brazil"[Mesh] AND "Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR Depressions OR Depressive Symptoms OR Depressive Symptom OR Symptom, Depressive OR Symptoms, Depressive OR Emotional Depression OR Depression, Emotional OR Depressions, Emotional OR Emotional Depressions OR Depressive Disorders OR Disorder, Depressive OR Disorders, Depressive OR Neurosis, Depressive OR Depressive Neuroses OR Depressive Neurosis OR Neuroses, Depressive OR Depression, Endogenous OR Depressions, Endogenous OR Endogenous Depression OR Endogenous Depressions OR Depressive Syndrome OR Depressive Syndromes OR Syndrome, Depressive OR Syndromes, Depressive OR Depression, Neurotic OR Depressions, Neurotic OR Neurotic Depression OR Neurotic Depressions OR Melancholia OR Melancholias OR Unipolar Depression OR Depression, Unipolar OR Depressions, Unipolar OR Unipolar Depressions)

((("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type]) OR "Clinical Protocols"[Mesh]) OR "Consensus"[Mesh]) OR "Standard of Care"[Mesh] OR Protocol, Clinical OR Clinical Protocol OR Protocols, Clinical OR Treatment Protocols OR Treatment Protocol OR Protocols, Treatment OR Clinical Research Protocol OR Research Protocols, Clinical OR Protocols, Clinical Research OR Research Protocol, Clinical OR Clinical Research Protocols OR Protocol, Clinical Research OR Consensus Development OR Development, Consensus OR Care Standard OR Care Standards OR Standards of Care AND "Brazil"[Mesh] AND "Prostatic Hyperplasia"[Mesh] OR Hyperplasia, Prostatic OR Prostatic Hypertrophy OR Adenoma, Prostatic OR Adenomas, Prostatic OR Prostatic Adenomas OR Prostatic Adenoma OR Benign Prostatic Hyperplasia OR Prostatic Hyperplasia, Benign OR Prostatic Hypertrophy, Benign OR Benign Prostatic Hypertrophy OR Hypertrophy, Benign Prostatic)

LILACS at 10/30/2015

MH:"Guia de Prática Clínica" OR MH:"Guía de Práctica Clínica" OR MH:"Practice Guideline" OR MH:V02.515.500\$ OR (diretriz terapeutica) OR (therapeutic guideline) OR (directrices terapéuticas) OR (protocolo clinico) OR (clinical protocol) AND MH:Brasil OR MH:Brazil OR MH:Z01.107.757.176\$ AND MH:Hipertensão OR MH:Hipertensión OR MH:Hypertension OR MH:C14.907.489\$ OR (hipertensão) OR (hipertensão arterial) OR (hipertensão essencial) OR (arterial hypertension) OR (essential hypertension) OR (arterial hipertensión) OR (essential hipertensión)

MH:"Guia de Prática Clínica" OR MH:"Guía de Práctica Clínica" OR MH:"Practice Guideline" OR MH:V02.515.500\$ OR (diretriz terapeutica) OR (therapeutic guideline) OR (directrices terapéuticas) OR (protocolo clinico) OR (clinical protocol) AND MH:Brasil OR MH:Brazil OR MH:Z01.107.757.176\$ AND MH:"Insuficiência Cardíaca" OR MH:"Heart Failure" OR MH:C14.280.434\$ OR (insuficiencia cardiaca cronica) OR (insuficiencia cardiaca) OR (heart failure) OR (chronic heart failure) OR (falencia cardiaca) OR (insuficiencia cardiaca congestiva)

MH:"Guia de Prática Clínica" OR MH:"Guía de Práctica Clínica" OR MH:"Practice Guideline" OR MH:V02.515.500\$ OR (diretriz terapeutica) OR (therapeutic guideline) OR (directrices terapéuticas) OR (protocolo clinico) OR (clinical protocol) AND MH:Brasil OR MH:Brazil OR MH:Z01.107.757.176\$ AND MH:"Angina Pectoris" OR MH:"Angina de Pecho" OR MH:C14.280.647.187\$ OR MH:C14.907.585.187\$ OR MH:C23.888.646.215.500\$ OR MH:"Angina Estável" OR MH:"Angina Estable" OR MH:"Angina, Stable" OR MH:C14.280.647.187.362\$ OR MH:C14.907.585.187.362\$ OR MH:C23.888.646.215.500.575\$ OR (angina estavel) OR (stable angina) OR (angina estable)

MH:"Guia de Prática Clínica" OR MH:"Guía de Práctica Clínica" OR MH:"Practice Guideline" OR MH:V02.515.500\$ OR (diretriz terapeutica) OR (therapeutic guideline) OR (directrices terapéuticas) OR (protocolo clinico) OR (clinical protocol) AND MH:Brasil OR MH:Brazil OR MH:Z01.107.757.176\$ AND MH:"Fibrilação Atrial" OR MH:"Fibrilación Atrial" OR MH:"Atrial Fibrillation" OR MH:C14.280.067.198\$ OR MH:C23.550.073.198\$ OR (fibrilação atrial) OR (Atrial Fibrillation) OR (Fibrilación Atrial)

MH:"Guia de Prática Clínica" OR MH:"Guía de Práctica Clínica" OR MH:"Practice Guideline" OR MH:V02.515.500\$ OR (diretriz terapeutica) OR (therapeutic guideline) OR (directrices terapéuticas) OR (protocolo clinico) OR (clinical protocol) AND MH:Brasil OR MH:Brazil OR MH:Z01.107.757.176\$ AND MH:"Doença das Coronárias" OR MH:"Enfermedad Coronaria" OR MH:"Coronary Disease" OR MH:C14.280.647.250\$ OR MH:C14.907.585.250\$ OR MH:"Doença da Artéria Coronariana" OR MH:"Enfermedad de la Arteria Coronaria" OR MH:"Coronary Artery Disease" OR MH:C14.280.647.250.260\$ OR MH:C14.907.137.126.339\$ OR MH:C14.907.585.250.260\$ OR MH:"Doenças das Artérias Carótidas" OR MH:"Enfermedades de las Arterias Carótidas" OR MH:"Carotid Artery Diseases" OR MH:C10.228.140.300.200\$ OR MH:C14.907.253.123\$ OR MH:Aterosclerose OR MH:Atherosclerosis OR MH:C14.907.137.126.307\$

MH:"Guia de Prática Clínica" OR MH:"Guía de Práctica Clínica" OR MH:"Practice Guideline" OR MH:V02.515.500\$ OR (diretriz terapeutica) OR (therapeutic guideline) OR (directrices terapéuticas) OR (protocolo clinico) OR (clinical protocol) AND MH:Brasil OR MH:Brazil OR MH:Z01.107.757.176\$ AND MH:Hipercolesterolemia OR MH:Hypercholesterolemia OR MH:C18.452.584.500.396\$ OR MH:Dislipidemias OR MH:Dyslipidemias OR MH:C18.452.584.500\$

MH:"Guia de Prática Clínica" OR MH:"Guía de Práctica Clínica" OR MH:"Practice Guideline" OR MH:V02.515.500\$ OR (diretriz terapeutica) OR (therapeutic guideline) OR (directrices terapéuticas) OR (protocolo clinico) OR (clinical protocol) AND MH:Brasil OR MH:Brazil OR MH:Z01.107.757.176\$ AND MH:"Diabetes Mellitus" OR MH:C18.452.394.750\$ OR MH:C19.246\$ OR MH:"Diabetes Mellitus Tipo 2" OR MH:"Diabetes Mellitus, Type 2" OR MH:C18.452.394.750.149\$ OR MH:C19.246.300\$

MH:"Guia de Prática Clínica" OR MH:"Guía de Práctica Clínica" OR MH:"Practice Guideline" OR MH:V02.515.500\$ OR (diretriz terapeutica) OR (therapeutic guideline) OR (directrices terapéuticas) OR (protocolo clinico) OR (clinical protocol) AND MH:Brasil OR MH:Brazil OR MH:Z01.107.757.176\$ AND MH:Osteoartrite OR MH:Osteoarthritis OR MH:Osteoarthritis OR MH:C05.550.114.606\$ OR MH:C05.799.613\$ OR (ARTROSE) OR (OSTEOARTROSE)

MH:"Guia de Prática Clínica" OR MH:"Guía de Práctica Clínica" OR MH:"Practice Guideline" OR MH:V02.515.500\$ OR (diretriz terapeutica) OR (therapeutic guideline) OR (directrices terapéuticas) OR (protocolo clinico) OR (clinical protocol) AND MH:Brasil OR MH:Brazil OR MH:Z01.107.757.176\$ AND MH:Osteoporose OR MH:Osteoporosis OR MH:C05.116.198.579\$

MH:"Guia de Prática Clínica" OR MH:"Guía de Práctica Clínica" OR MH:"Practice Guideline" OR MH:V02.515.500\$ OR (diretriz terapeutica) OR (therapeutic guideline) OR (directrices terapéuticas) OR (protocolo clinico) OR (clinical protocol) AND MH:Brasil OR MH:Brazil OR MH:Z01.107.757.176\$ AND MH:"Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica" OR MH:"Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica" OR MH:"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive" OR MH:C08.381.495.389\$

MH:"Guia de Prática Clínica" OR MH:"Guía de Práctica Clínica" OR MH:"Practice Guideline" OR MH:V02.515.500\$ OR (diretriz terapeutica) OR (therapeutic guideline) OR (directrices terapéuticas) OR (protocolo clinico) OR (clinical protocol) AND MH:Brasil OR MH:Brazil OR MH:Z01.107.757.176\$ AND MH:Asma OR MH:Asthma OR MH:C08.127.108\$ OR MH:C08.381.495.108\$ OR MH:C08.674.095\$ OR MH:C20.543.480.680.095\$ OR MH:SP4.001.012.143.134\$ OR MH:SP4.046.452.698.904.175\$

MH:"Guia de Prática Clínica" OR MH:"Guía de Práctica Clínica" OR MH:"Practice Guideline" OR MH:V02.515.500\$ OR (diretriz terapeutica) OR (therapeutic guideline) OR (directrices terapéuticas) OR (protocolo clinico) OR (clinical protocol) AND MH:Brasil OR MH:Brazil OR MH:Z01.107.757.176\$ AND MH:"Refluxo Duodenogástrico" OR MH:"Reflujo Duodenogástrico" OR MH:"Duodenogastric Reflux" OR MH:C06.405.469.275.700\$ OR MH:C06.405.748.240\$ OR MH:"Esofagite Péptica" OR MH:"Esofagitis Péptica" OR MH:"Esophagitis, Peptic" OR MH:C06.405.117.620.420\$ OR MH:C06.405.205.663.420\$ OR MH:C06.405.608.348\$ OR MH:"Refluxo Gastroesofágico" OR MH:"Reflujo Gastroesofágico" OR MH:"Gastroesophageal Reflux" OR MH:C06.405.117.119.500.484\$

MH:"Guia de Prática Clínica" OR MH:"Guía de Práctica Clínica" OR MH:"Practice Guideline" OR MH:V02.515.500\$ OR (diretriz terapeutica) OR (therapeutic guideline) OR (directrices terapéuticas) OR (protocolo clinico) OR (clinical protocol) AND MH:Brasil OR MH:Brazil OR MH:Z01.107.757.176\$ AND MH:Demência OR MH:Demencia OR MH:Dementia OR MH:C10.228.140.380\$ OR MH:F03.087.400\$

MH:"Guia de Prática Clínica" OR MH:"Guía de Práctica Clínica" OR MH:"Practice Guideline" OR MH:V02.515.500\$ OR (diretriz terapeutica) OR (therapeutic guideline) OR (directrices terapéuticas) OR (protocolo clinico) OR (clinical protocol) AND MH:Brasil OR MH:Brazil OR MH:Z01.107.757.176\$ AND MH:Depressão OR MH:Depresión OR MH:Depression OR MH:F01.145.126.350\$

MH:"Guia de Prática Clínica" OR MH:"Guía de Práctica Clínica" OR MH:"Practice Guideline" OR MH:V02.515.500\$ OR (diretriz terapeutica) OR (therapeutic guideline) OR (directrices terapéuticas) OR (protocolo clinico) OR (clinical protocol) AND MH:Brasil OR MH:Brazil OR MH:Z01.107.757.176\$ AND MH:"Hiperplasia Prostática" OR MH:"Prostatic Hyperplasia" OR MH:C12.294.565.500\$

Cochrane Library T 10/30/2015

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Guideline] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Consensus] explode all trees
	MeSH descriptor: [Practice Guideline] explode
#3	all trees
#4	#1 or #2 or #3
#5	MeSH descriptor: [Brazil] explode all trees
#6	#4 and #5

National Guideline Clearinghouse (guidelines.gov) at 11/09/2015

Advanced Search >

Keyword: Brazil

Guideline Category: Treatment

Google website at 11/09/2015

Terms: clinical guideline or therapeutic guidelines or clinical protocol or clinical practice

guideline and Brazil and each of 15 NCDs listed

10. ANEXO

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Competições terapêuticas em idosos da comunidade com multimorbidades (Saúde, Bem-estar e Envelhecimento - Estudo SABE)

Pesquisador: Eliane Ribeiro

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 61232916.7.0000.0067

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.862.164

Apresentação do Projeto:

Estima-se que até 2025 o Brasil terá a sexta maior população de idosos no mundo. O envelhecimento implica no aumento da prevalência de doenças crônicas, um problema de saúde de grande magnitude pois afeta fortemente os grupos mais pobres e vulneráveis da população. A ocorrência simultânea de várias doenças crônicas no mesmo indivíduo, com suas inter-relações e implicações para a saúde, é chamada de multimorbidade. Estudos encontraram que muitos medicamentos são prescritos sem a avaliação de seu efeito sobre outras condições coexistentes, podendo causar um efeito negativo nestas condições, ou também chamado de competição terapêutica. Embora, estudos mostrem a alta prevalência de multimorbidade, poucos estudos e guias de prática clínica abordam o tratamento farmacológico de idosos com multimorbidade. Guias de prática clínica raramente consideram a presença de mais de uma condição crônica em suas recomendações, ou seja, o impacto cumulativo das várias recomendações de tratamento geralmente não é considerado. O envelhecimento é uma realidade no Brasil o que torna a investigação de competição terapêutica crucial para promover cuidados de saúde de alta qualidade e segurança do paciente. O principal objetivo deste projeto é investigar e avaliar a prevalência de competições terapêuticas em idosos residentes no município de São Paulo, Brasil. Para este estudo será analisado o banco de dados da coorte Saúde, Bem-estar e Envelhecimento (Estudo SABE) e

Endereço: Av. Prof. Lineu Prestes, 580, Bloco 13A, sala 112
Bairro: Butantã **CEP:** 05.508-000
UF: SP **Município:** SÃO PAULO
Telefone: (11)3091-3622 **Fax:** (11)3031-8986 **E-mail:** cepfct@usp.br

USP - FACULDADE DE
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
DA UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 1.862.164

guias de prática clínica para o tratamento de doenças crônicas mais prevalenteEssa pesquisa apresenta risco mínimo aos idosos pois baseia-se na análise de dados secundários do Estudo SABE. Os dados já foram coletados.

s em idosos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Estimar a prevalência de competições terapêuticas em idosos da comunidade.

Objetivo Secundário:

- Avaliar a qualidade metodológica e transparências dos GPCs para o tratamento das DCNTs mais prevalentes;
- Identificar os medicamentos potencialmente inapropriados para idosos presentes nas recomendações dos melhores GPCs;
- Avaliar as competições terapêuticas teóricas presentes nos melhores CPGs;
- Estimar fatores de risco para competições terapêuticas potenciais em idosos da comunidade.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Essa pesquisa apresenta risco mínimo aos idosos pois baseia-se na análise de dados secundários do Estudo SABE. Os dados já foram coletados.

Benefícios:

Com os resultados deste projeto serão estimadas a prevalência e os fatores de risco de competições terapêuticas em idosos com multimorbidade do município de São Paulo. Assim, contribuiremos para promoção do uso seguro e racional de medicamentos nessa população.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto esta bem fundamentado cientificamente sendo de grande relevância e atualidade. Este projeto esta vinculado a outro projeto temático da Faculdade de Saude Publica ao qual ja foi aprovado pelo Comite de Etica de referida faculdade. O Estudo SABE é uma coorte longitudinal de idosos residentes no município de São Paulo, projeto temático da FAPESP (processo:14/50649-6) e está aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (processo: 25000.024350/99-60), Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública (pareceres: OF.COEP/83/06, OF.COEP/23/10). A coleta de dados deste estudo já foi realizada, com equipe treinada para realização das entrevistas com questionário padronizado. Todos os idosos ou seus responsáveis assinaram o Termo de

Endereço: Av. Prof. Lineu Prestes, 580, Bloco 13A, sala 112

Bairro: Butantã

CEP: 05.508-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-3622

Fax: (11)3031-8986

E-mail: cepfct@usp.br

**USP - FACULDADE DE
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
DA UNIVERSIDADE DE SÃO**

Continuação do Parecer: 1.862.164

Consentimento Livre e Esclarecido. O questionário usado no Estudo SABE é composto por onze seções que abrangem vários aspectos da vida do idoso: dados pessoais, avaliação cognitiva, estado de saúde, estado funcional, medicamentos, uso e acesso aos serviços, rede de apoio familiar e social, história laboral e fontes de ingresso, características da moradia, antropometria, flexibilidade e mobilidade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora solicita a dispensa do TCLE por utilizar dados de um projeto já aprovado em Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública já em andamento. Foram apresentadas as devidas anuências dos participantes da equipe, bem como do coordenador do projeto temático referido acima.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considerando o exposto considero pertinente a dispensa do TCLE.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este CEP entende que o projeto de pesquisa pode ser considerado aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_801271.pdf	19/10/2016 11:05:04		Aceito
Folha de Rosto	FolhaRosto.pdf	19/10/2016 11:04:29	Caroline de Godoi Rezende Costa Molino	Aceito
Outros	Questionario_SABE.pdf	15/10/2016 11:48:19	Caroline de Godoi Rezende Costa Molino	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	14/10/2016 10:51:58	Caroline de Godoi Rezende Costa Molino	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_doutorado.pdf	14/10/2016 10:49:00	Caroline de Godoi Rezende Costa Molino	Aceito
Outros	autorizacao_banco_SABE_Profa_Yeda.pdf	14/10/2016 09:29:15	Caroline de Godoi Rezende Costa Molino	Aceito

Endereço: Av. Prof. Lineu Prestes, 580, Bloco 13A, sala 112

Bairro: Butantã

CEP: 05.508-000

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3091-3622

Fax: (11)3031-8986

E-mail: cepfctf@usp.br

**USP - FACULDADE DE
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
DA UNIVERSIDADE DE SÃO**

Continuação do Parecer: 1.862.164

Outros	Declaracao_sigilo.pdf	14/10/2016 09:27:06	Caroline de Godoi Rezende Costa Molino	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensa_TCLE.pdf	14/10/2016 09:26:06	Caroline de Godoi Rezende Costa Molino	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Descricao_Equipe.pdf	14/10/2016 09:25:30	Caroline de Godoi Rezende Costa Molino	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_anuencia.jpg	14/10/2016 09:24:25	Caroline de Godoi Rezende Costa Molino	Aceito
Outros	Riscos_e_Beneficios.pdf	14/10/2016 09:23:43	Caroline de Godoi Rezende Costa Molino	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 12 de Dezembro de 2016

Assinado por:

**Cristina Northfleet de Albuquerque
(Coordenador)**

Endereço: Av. Prof. Lineu Prestes, 580, Bloco 13A, sala 112

Bairro: Butantã

CEP: 05.508-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-3622

Fax: (11)3031-8986

E-mail: cepfct@usp.br