

# Fármacos Potencialmente Inadequados no Fim de Vida e sua Desprescrição por uma Equipa de Cuidados Paliativos

## *Potentially Inadequate Therapies at the End of Life and their Deprescription by a Palliative Care Team*

Carla A Maia<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-4254-8344>), Teresa Tavares<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-3734-4013>), Céu Rocha<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2153-2394>)

### Resumo:

**Introdução:** As pessoas com doenças terminais estão frequentemente polimedicadas. Nos últimos meses de vida, alguns fármacos podem ser considerados inadequados. Este estudo pretende avaliar o impacto da intervenção de uma equipa de cuidados paliativos (CP) na desprescrição de fármacos potencialmente inadequados (FPI).

**Métodos:** Estudo retrospectivo observacional, com adultos com sobrevida estimada inferior a 6 meses, referenciados a uma equipa domiciliária de CP em 2016. Quantificados os FPI e avaliada a desprescrição dos mesmos, nos 12 meses após início do seguimento pela equipa.

**Resultados:** Incluídos 68 doentes, idade média 77 anos. Cinquenta e sete (83,8%) faziam FPI. O estado funcional não influenciou significativamente o número de FPI. Ocorreu desprescrição em 40% dos doentes. O número de consultas médicas presenciais de CP foi a única variável com relação estatisticamente significativa com a desprescrição ( $p = 0,004$ ).

**Discussão:** Verificou-se elevada prevalência de FPI nesta amostra, independente do estado funcional. Os dados deste estudo estão de acordo com a literatura científica actual, que sugere que uma percentagem significativa de doentes se encontra medicada com fármacos sem benefício comprovado nesta fase da vida.

**Conclusão:** É fundamental rever a pertinência de toda a medicação dos doentes em fim de vida, pela elevada prevalência de FPI e suas consequências. A sua identificação e desprescrição são acções fundamentais, cuja implementação requer uma avaliação atempada por CP.

**Palavras-chave:** Cuidados Paliativos; Desprescrição; Futilidade Médica; Prescrição Inapropriada.

<sup>1</sup>Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal

<sup>2</sup>Equipa de Cuidados Paliativos, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal

### Abstract:

**Introduction:** People with terminal illnesses are often polymedicated. In the last months of life, some drugs may be considered inadequate. This study intends to evaluate the impact of the intervention of a palliative care (PC) team on the deprescription of potentially inappropriate drugs (PID).

**Methods:** Retrospective observational study with adults with estimated survival of less than 6 months, followed by a PC team at home, in 2016. The PID were quantified and their deprescription was evaluated, during the first year of follow-up by the team.

**Results:** Sixty-eight patients were included, with a mean age of 77 years. Fifty-seven (83.8%) were medicated with PID. Functional status did not influence the number of PID. Deprescription occurred in 40% of patients. The number of medical visits was the only variable with a statistically significant relation with the deprescription ( $p = 0.004$ ).

**Discussion:** There was a high prevalence of PID in this sample, regardless of functional status. The data from this study are in line with the current scientific literature, which suggests that a significant percentage of patients are medicated with drugs with no proven benefit at this stage.

**Conclusion:** It is essential to review the relevance of all end-of-life patients' medication, due to the high prevalence of PID and its consequences. Their identification and deprescription are fundamental actions, whose implementation requires a timely evaluation by CP.

**Keywords:** Deprescriptions; Inappropriate Prescribing; Palliative Care; Medical Futility.

### Introdução

Diariamente somos confrontados com recomendações que sugerem o início de terapêuticas para prevenção primária ou secundária, mas raramente se definem indicações para a descontinuação destes mesmos fármacos.<sup>1</sup>

É frequente a utilização inapropriada de fármacos em contexto de doença terminal, que se refere aos últimos 3 a 6 meses de vida.<sup>2,3</sup> As pessoas portadoras de doença avançada

da com expectativa de vida inferior a 6 meses têm frequentemente outras comorbilidades.<sup>4-6</sup> Nesta fase da vida ocorre frequentemente perda ponderal e caquexia, que podem alterar o curso destas doenças crónicas e respectivas indicações terapêuticas.<sup>5,7,8</sup> Deverão ser descontinuados os fármacos cujo tempo necessário para obter os benefícios esperados seja superior à expectativa de vida de um determinado doente (por exemplo, no que diz respeito às estatinas, quando são prescritas para prevenção primária, a sua utilização não traz qualquer benefício nos últimos 6 meses de vida).<sup>9-11</sup> Adicionalmente, a anorexia e disfagia que estão frequentemente presentes nesta fase podem tornar a administração destes fármacos num momento de desconforto, com risco acrescido de complicações, que se tornam injustificáveis.<sup>8</sup> A continuidade de fármacos sem benefício comprovado constitui também desperdício de recursos.<sup>2</sup>

A desprescrição consiste na optimização do regime terapêutico de um doente através da suspensão de fármacos inapropriados ou desnecessários, tendo em conta o plano individual de cuidados.<sup>3,12-14</sup> Esta é uma área em investigação pelos cuidados paliativos (CP).<sup>15</sup> Deverá sempre decorrer com base numa relação terapêutica de confiança e compromisso com o bem-estar de cada doente, sob pena de, se mal conduzida ser interpretada como desistência ou desinvestimento.<sup>3</sup>

O estudo apresentado avalia o esquema terapêutico de doentes com expectativa de vida inferior a 6 meses aquando da primeira avaliação por uma equipa de cuidados paliativos (ECP) e o impacto desta na suspensão dos FPI.

## Métodos

Realizado um estudo retrospectivo observacional onde foram incluídos doentes adultos que iniciaram acompanhamento em domicílio por uma ECP a operar no norte de Portugal, durante o ano de 2016. Nesta tipologia de cuidados os doentes têm um enfermeiro que os acompanha em proximidade e articula cuidados com o médico da equipa.

Foram incluídos os doentes cuja estimativa clínica da sobrevivência através da “questão surpresa”<sup>16</sup> fosse inferior a 6 meses (concordância de pelo menos 50% dos investigadores). Foram excluídos os que tinham sido previamente avaliados por outra equipa ou tipologia de CP.

Foram analisadas as seguintes variáveis: idade (em anos), sexo, diagnóstico principal (diagnóstico mais relacionado com a necessidade de acompanhamento por Cuidados Paliativos, nomeadamente: neoplasia, doença neurodegenerativa, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crónica ou outro) e estado funcional (medido pela *Palliative Performance Scale* – PPS, escala que inclui as variáveis deambulação, capacidade para realizar as actividades do dia-a-dia, evidência de doença, auto-cuidado, ingestão oral e nível de consciência, expressa em percentagem, de 0% a 100%).

A análise da medicação habitual na primeira visita domiciliária foi efectuada avaliando o número total de fármacos pres-

critos e especificando se faziam estatinas, antihipertensores, antiagregantes, hipoglicemiantes e inibidores da bomba de prótons (IBP), por serem considerados por vários autores como fármacos potencialmente inadequados (FPI) neste contexto.<sup>3,17,18</sup>

O período de seguimento terminava aos 12 meses após a primeira consulta ou até à alta ou óbito, se ocorridos antes dos 12 meses. Ao longo deste período avaliou-se o nº total de visitas domiciliárias, se o médico assistente de Cuidados Paliativos suspendeu algum dos FPI e ao fim de quantas avaliações médicas é que isso aconteceu. Neste trabalho foram contabilizadas apenas as consultas médicas presenciais (CMP), por serem aquelas que possibilitam a análise de dados através do registo informático. O tempo de sobrevivência após a primeira visita domiciliária foi medido em semanas e a curva de sobrevivência foi calculada pelo método de Kaplan-Meier. Estes dados foram obtidos através do sistema informático da Unidade Local de Saúde na qual está integrada a ECP e da base de dados eletrónica do serviço.

Procedeu-se à análise estatística das variáveis incluídas através do *software* IBM SPSS *statistics* 19. Foi avaliado se as variáveis contínuas seguiam uma distribuição normal, através dos testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. Realizada a estatística descritiva de todas as variáveis (média e desvio padrão para as que seguem distribuição normal e mediana, valores mínimo e máximo para as restantes). Procedeu-se à comparação de médias utilizando o teste t para as variáveis com distribuição normal e Mann-Whitney para as restantes (confirmada a homogeneidade da variância através do teste de Levene). A análise de correlação das variáveis contínuas foi feita através do cálculo do coeficiente de correlação de Pearson e das variáveis categóricas através da análise do qui-quadrado (verificados os pressupostos exigidos para a aplicação do teste, nomeadamente frequências esperadas em cada classe superiores a 5 unidades). Calculados os *odds ratios* para avaliar a associação entre variáveis categóricas. Os dados indisponíveis (*missing*) foram tratados pelo método Pairwise deletion, de modo a aumentar o poder da análise, assumindo que a ausência de informação ocorreu de forma aleatória e que aconteceu apenas em variáveis não cruciais para responder aos objetivos do estudo. Para se proceder a alguns testes estatísticos, as variáveis contínuas idade, número total de fármacos, número de FPI, número total de visitas domiciliárias e sobrevivência foram categorizadas em 2 grupos, definindo-se como ponto de corte o valor da média/mediana. Assumiu-se como ponto de corte para o estado funcional a PPS inferior a 30%, que corresponde a dividir os doentes que ainda conservam alguma autonomia daqueles que já se encontram alectuados e totalmente dependentes. Assumida significância estatística se  $p < 0,05$ .

## Resultados

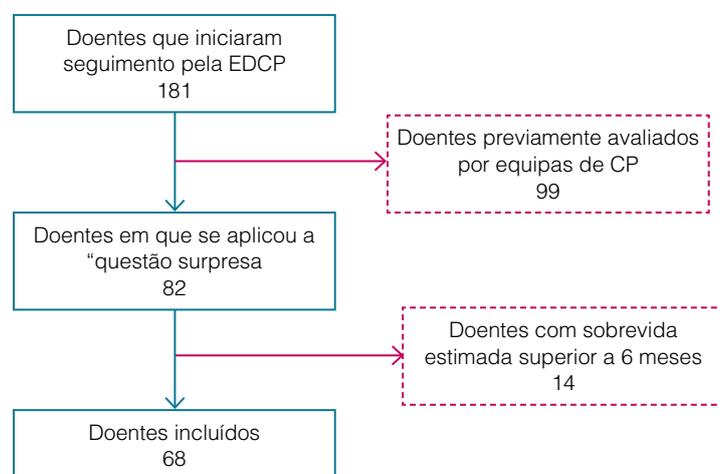
Um total de 68 doentes foram incluídos (Fig. 1).

A amostra de doentes incluídos encontra-se caracterizada na Fig. 2. As idades variavam entre os 44 e os 94 anos, com predomínio do sexo masculino. Mais de metade foram referenciados por neoplasia avançada. Seguiram-se as doenças neurodegenerativas, a insuficiência cardíaca e a doença pulmonar obstrutiva crónica. A mediana da PPS foi de 45%, sendo que em mais de um terço da amostra foi igual ou inferior a 30%.

Analisou-se à posteriori a sobrevida real dos doentes incluídos, verificando-se que em 48 (71%) dos casos se confirmou uma sobrevida igual ou inferior a 6 meses, como previamente estimado. Dos restantes 20, 6 sobreviveram menos de 12 meses, 12 ultrapassaram um ano de vida e para 2 deles não foi possível confirmar este dado, sabendo-se apenas que ultrapassaram os seis meses estimados previamente (Fig. 3). A sobrevida mediana foi de 2 meses.

Analisando os indivíduos que ultrapassaram a sobrevida estimada, verifica-se que nove (75%) dos casos correspondem a indivíduos cujo diagnóstico principal é uma doença não neoplásica, o que está de acordo com estudos prévios que mostraram que a acuidade do médico para estimar sobrevida é inferior nas doenças não oncológicas.<sup>19</sup>

Os doentes incluídos tiveram uma mediana de uma consulta médica presencial (CMP) [mín. 1; máx. 16], durante o período de seguimento. O número de consultas relacionou-se com a sobrevida observada, verificando-se um menor número de consultas naqueles que tiveram uma sobrevida real inferior. Esta diferença foi estatisticamente significativa para doentes com sobrevida inferior a 2 semanas após a primeira observação em consulta ( $p < 0,001$ ), o que pode explicar menor número de oportunidades de desprescrição nos doentes referenciados tardiamente.



**Figura 1:** Fluxograma do processo de seleção dos doentes incluídos no estudo e dos motivos de exclusão.

EDCP – equipa domiciliária de cuidados paliativos; CP – cuidados paliativos

## Fármacos Potencialmente Inadequados

Em média, os doentes identificados tomavam um total de sete fármacos por dia [desvio padrão 3,1], mas sete estavam medicados com mais de 10 fármacos. No que diz respeito aos FPI avaliados, 84% dos doentes estava medicado com pelo menos um destes fármacos e fazia uma mediana de dois fármacos. Não existem diferenças estatisticamente significativas em relação ao número total de fármacos nem ao número de FPI, quando comparamos os doentes com PPS maior ou menor que 30%.

Como se pode verificar na Tabela 1, a classe de FPI mais frequentemente presente foi a dos IBPs, que estavam prescritos em 59% dos doentes; seguem-se-lhe os antihipertensores (47%), os hipoglicemiantes (29%), as estatinas (28%) e, por último, os antiagregantes (21%).

Os doentes com diagnóstico principal não oncológico tinham 2,5 vezes mais probabilidade de estarem a fazer dois ou mais FPI, e este odds ratio não varia de forma estatisticamente significativa com o estado funcional.

## Desprescrição

Quando se analisou a terapêutica em curso à data da última consulta de Medicina Paliativa, verificou-se que ocorreu desprescrição de FPI pela EDCP em 40% dos doentes. A suspensão destes fármacos não se relacionou com a idade, PPS, diagnóstico ou número total de fármacos, mas sim com o número total de CMP de Medicina Paliativa ( $p = 0,004$ ). De facto, nos indivíduos com mais do que uma CMP existia uma probabilidade de desprescrição cinco vezes superior. Não se verificou correlação estatística entre a desprescrição e o tempo de sobrevida dos doentes estudados. Um estudo realizado com 71 doentes oncológicos portugueses no início do acompanhamento por cuidados paliativos também mostrou uma redução do número total de fármacos após avaliação pela equipa: a média passou de 7,15 para 5,73 fármacos por dia.<sup>20</sup>

## Discussão

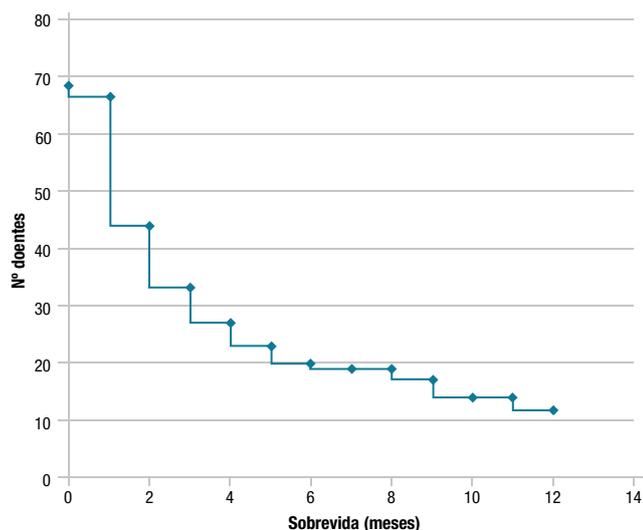
Os resultados deste estudo mostram uma elevada prevalência de FPI no esquema terapêutico de doentes em situação de fim de vida aquando da primeira avaliação por uma EDCP. Estes dados estão de acordo com um estudo de Riechelmann *et al*, que analisaram o esquema terapêutico de 372 doentes portadores de neoplasia em estadió avançado.<sup>2</sup>

Mais de metade dos doentes estavam medicados com IBP. A literatura não é consensual acerca do potencial benéfico da utilização deste grupo de fármacos em fase terminal.<sup>17</sup> Um trabalho de De Schreye *et al* concluíram que não têm qualquer benefício nos últimos seis meses de vida, mas outros autores consideram que estão indicados em contextos específicos, como os doentes com história de

<b>N - 68</b>	
<b>Idade, média ± DP</b>	77,4 ± 10,4
<b>Sexo masculino, n (%)</b>	39 (57,4%)
<b>PPS, mediana [IC]</b>	45 [10-70]
<b>Motivo de Referência, n(%)</b>	
Neoplasia	41 (60%)
Gastrointestinal	13 (19%)
Pulmão	7 (10%)
Genitourinário	7 (10%)
SNC	6 (9%)
Outras	8 (12%)
Doença neurodegenerativa	13 (19%)
Insuficiência Cardíaca	6 (9%)
Doença pulmonar obstrutiva crónica	3 (4%)
Outra	5 (7%)

**Figura 2:** Caracterização da Amostra.

DP - desvio-padrão, IC - Intervalo de confiança, PPS - Palliative Performance Scale, SNC - sistema nervoso central



**Figura 3:** Curva de Kaplan-Meier que mostra a sobrevida dos doentes incluídos.

hemorragia gastrointestinal ou cronicamente medicados com anti-inflamatórios.<sup>3,18</sup>

Os antihipertensores e os hipoglicemiantes estavam prescritos em 47% e 29% dos casos, respectivamente. Em 2013, Lee *et al* avaliaram o esquema terapêutico de 196 doentes portadores de neoplasia em estadio avançado e verificou que 47,3% dos doentes medicados com antihipertensores já tinham tido uma medição de pressão arterial sistólica inferior a 90mmHg; em relação aos hipoglicemiantes, 10,7% dos doentes medicados já tinham tido um doseamento de glicose inferior a 50 mg/dL.<sup>4</sup> Um outro estudo realizado em 2015 documentou hipotensão e/ou hipotensão ortostática na maioria dos doentes avaliados em consulta de CP que estavam medi-

cados com antihipertensores.<sup>21</sup>

A identificação de uma elevada percentagem de doentes medicados com estatinas (28%) está de acordo com o trabalho de Riechelmann *et al.*<sup>2</sup> Para além da provável ausência de benefício na maioria dos casos, as estatinas poderão interagir com outros fármacos e/ou ser responsáveis por efeitos secundários graves, como hepatite e rabdomiólise.<sup>2,22</sup> Um estudo multicêntrico que incluiu 381 doentes com sobrevida estimada entre 1 a 12 meses e sem história de eventos cardiovasculares recentes, medicados com estatina para prevenção primária ou secundária de doença cardiovascular, não encontrou diferença na sobrevida dos doentes que suspenderam este fármaco.<sup>1</sup>

Algumas particularidades podem inibir as equipas domiciliárias de cuidados paliativos (EDCP) de desprestare FPI na primeira avaliação. Alguns estudos mostraram que os clínicos habitualmente sobrestimam o tempo de sobrevida dos doentes.<sup>23,24</sup> Para além deste factor, na fase inicial do seguimento as equipas de CP poderão recear colocar em causa as expectativas do doente e família e assim comprometer o início da relação médico doente.<sup>2</sup> Esta hipótese está de acordo com os dados encontrados neste estudo, em que a probabilidade de ter sido descontinuado um FPI aumenta com o número de CMP. Um estudo prospectivo que avaliou doentes admitidos num hospice concluiu que a maioria dos doentes não colocavam objecções à descontinuação de terapêuticas consideradas desnecessárias.<sup>25</sup>

### Limitações

Tratando-se de um estudo retrospectivo realizado num único centro, este pode estar sujeito ao viés de seleção. Outro fator que pode ter contribuído para este viés foi o facto de um dos critérios de exclusão se basear na estimativa clínica da sobrevida. Sabemos que a “arte” de prognosticar é difícil e pouco objetiva, sobretudo em doentes com trajetórias de fim de vida menos previsíveis, como se verifica nas doenças não oncológicas.<sup>24,26,27</sup> Os estudos mostram uma tendência optimista da maioria destas estimativas.<sup>23,24</sup> Para tentar controlar este viés, os autores utilizaram uma ferramenta validada internacionalmente, a “questão surpresa”<sup>16</sup> e o doente era excluído apenas se mais de 50% dos investigadores concordassem com uma estimativa superior a 6 meses.

O viés de memória pode afetar a maioria dos estudos retrospectivos. Este pode explicar que os doentes nem sempre consigam transmitir todos os fármacos que se encontram a fazer e que a medicação registada nem sempre coincida com a que realmente é realizada. Os próprios registos também podem ser afectados pelo viés de memória, uma vez que o registo médico também pode não estar actualizado.

No que concerne ao acto de desprestare, o seu registo no diário da consulta pode não ter acontecido em todos os casos, encontrando-se a sua percentagem possivelmente subestimada.

Na maioria dos casos também não existia um registo explícito em relação ao motivo pelo qual determinado fármaco foi considerado inadequado e conseqüentemente suspenso num determinado doente, pelo que não foi possível fazer a análise dos motivos de desprescrição.

Existem situações clínicas que justificam a utilização dos fármacos analisados em contexto de cuidados paliativos (os inibidores da enzima de conversão da angiotensina na insuficiência cardíaca terminal, por exemplo), pelo que mais importante do que classificar determinada classe de fármacos como potencialmente inadequada é a avaliação individualizada do esquema terapêutico de cada doente consoante a sua situação clínica. Seria interessante perceber junto das EDCP quais os critérios e motivos que levam à continuidade ou à desprescrição destes FPI nos diferentes casos.

A maioria das publicações sobre a prevalência de FPI e desprescrição em doentes em fim de vida limita-se a doentes com cancro. A inclusão de doentes não oncológicos no presente estudo é um dos pontos fortes deste trabalho, permitindo uma maior generalização dos seus resultados.

## Conclusão

A análise e revisão crítica do esquema terapêutico do doente portador de doença avançada devem ser parte integrante do acompanhamento clínico destes doentes, sob pena de se perpetuarem terapêuticas sem benefício clínico e que podem até tornar-se prejudiciais. Este trabalho demonstrou que a probabilidade de ocorrer desprescrição de FPI aumenta significativamente com o  $\neq$  de CMP de Cuidados Paliativos prestadas a cada doente. É importante que os indivíduos portadores de doença avançada incurável sejam referenciados precocemente a uma equipa diferenciada em CP, para que doente e profissionais tenham tempo e oportunidade de descontinuar terapêuticas que já não trarão qualquer benefício e poderão até ser prejudiciais.

Em alguns casos não está ainda bem definido como e quando desprescrever. São necessários mais estudos prospectivos que avaliem as indicações e segurança da desprescrição de terapêuticas crónicas em doentes portadores de doença avançada, para que os clínicos disponham de evidência científica e recomendações que guiem a desprescrição. ■

**Tabela 1:** Prevalência de Fármacos Potencialmente Inadequados

N = 68	
Inibidores da Bomba de Protões, n (%)	40 (59)
Antihipertensores, n (%)	32 (47)
Hipoglicemiantes, n (%)	20 (29)
Estatinas, n (%)	19 (28)
Antiagregantes, n (%)	14 (21)

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

*Conflicts of interest:* The authors have no conflicts of interest to declare.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

*Financing Support:* This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Direito à Privacidade e Consentimento Informado: Os autores declaram que nenhum dado que permita a identificação do doente aparece neste artigo.

*Confidentiality of data:* The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Proteção de Seres Humanos e Animais: Os autores declaram que não foram realizadas experiências em seres humanos ou animais.

*Protection of human and animal subjects:* The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Proveniência e revisão por pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

*Provenance and peer review.* Not Commissioned; externally peer reviewed.

Correspondence/Correspondência:

Carla A. Maia – carlanif@gmail.com

Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal  
Rua Dr. Eduardo Torres  
4464-513 Senhora da Hora

Received/Recebido: 23/01/2019

Accepted/Aceite: 03/03/2019

## REFERÊNCIAS

- Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH, Christine S, Bull JH, Fairclough DL, et al. Safety and Benefit of Discontinuing Statin Therapy in the Setting of Advanced, Life-Limiting Illness: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2015;175:691–700. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0289
- Riechelmann RP, Krzyzanowska MK. Futile medication use in terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer.* 2009; 17: 745–8. doi: 10.1007/s00520-008-0541-y
- Romero I. “Desprescrever” nos Doentes em Fim de Vida: Um Guia para Melhorar a Prática Clínica. *Rev Port Soc Med Interna.* 2018;25:48–57. doi: 10.24950/rspmi/Revisão/139/1/2018
- Lee HR, Yi SY, Kim DY. Evaluation of prescribing medications for terminal cancer patients near death: essential or futile. *Cancer Res Treat* 2013;45:220–5. doi:10.4143/crt.2013.45.3.220
- Currow DC, Stevenson JP, Abernethy AP, Plummer J, Shelby-James TM. Prescribing in palliative care as death approaches. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55: 590–5. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01124.x
- Coebergh JWW, Post PN. Serious co-morbidity among unselected cancer patients newly diagnosed in the southeastern part of the Netherlands in 1993 – 1996. *J Clin Epidemiol.* 1999;52:1131–6. doi: 10.1016/S0895-4356(99)00098-0
- Lunney JR, Lynn J, Foley DJ, Lipson S. Patterns of functional decline at the end of life. *JAMA.* 2015;289:2387–92. doi: 10.1001/jama.289.18.2387
- Stevenson J, Abernethy AP, Miller C, Currow DC. Managing comorbidities in patients at the end of life. *BMJ.* 2004;329: 909–12. doi:10.1136/bmj.329.7471.909
- Holmes HM, Min LC, Yee M, Varadhan R, Basran J, Boyd CM. Rationalizing prescribing for older patients with multimorbidity: considering time to benefit. *Drugs Aging.* 2014;30:655–66. doi: 10.1007/s40266-013-0095-7
- LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2015;282:2340–6. doi:10.1001/jama.282.24.2340

11. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006;166:2307–13. doi: org/10.1001/archinte.166.21.2307
12. Akinbolade O, Husband A, Forrest S TA. Deprescribing in advanced illness. *Prog Palliat Care.* 2016;24:268–71. doi:10.1080/09699260.2016.1192321
13. Thompson W, Farrell B. Deprescribing: What Is It and What Does the Evidence Tell Us? *Can J Hosp Pharm.* 2013;201–2. PMID:23814291
14. Jansen J, Martin JH. Reducing inappropriate polypharmacy the process of deprescribing. *JAMA Intern Med.* 2015;175:827–34. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0324
15. Lindsay J, Dooley M, Martin J, Fay M, Kearney A, Barras M. Reducing potentially inappropriate medications in palliative cancer patients: evidence to support deprescribing approaches. *Support Care Cancer.* 2014; 22: 1113–9. doi: 10.1007/s00520-013-2098-7
16. Gómez-batiste X, Martínez-muñoz M, Blay C, Amblàs J, Vila L, Costa X, et al. Utility of the NECPAL tool and the Surprise Question as screening tools for early palliative care and to predict mortality in patients with advanced chronic conditions: A cohort study. 2016; 8: 754-63. doi: 10.1177/0269216316676647
17. Morin L. Adequate, questionable, and inadequate drug prescribing for older adults at the end of life: a Eur J Clin Pharmacol. 2018;1333–42. doi: 10.1007/s00228-018-2507-4
18. Fede A, Miranda M, Antonangelo D, Trevizan L, Schaffhausser H, Hamermesz B, et al. Use of unnecessary medications by patients with advanced cancer: cross-sectional survey. *Support Care Cancer.* 2011;19: 1313–8. doi: 10.1007/s00520-010-0947-1
19. Downar J, Goldman R, Pinto R, Englesakis M, Adhikari NK. The “surprise question” for predicting death in seriously ill patients: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2017;189:484–93. doi:10.1503/cmaj.160775
20. Domingues D, Carneiro R, Costa I, Monteiro C, Shvets Y, Barbosa AC. Therapeutic futility in cancer patients at the time of palliative care transition: An analysis with a modified version of the medication appropriateness index. *Palliat Med.* 2015;29:643–51. doi: 10.1177/0269216315573687
21. Dewhurst F, Baker L, Andrew I, Todd A, Todd A. Blood pressure evaluation and review of antihypertensive medication in patients with life limiting illness. *Int J Clin Pharm.* 2016; 38: 2–5. doi: 10.1007/s11096-016-0327-0
22. Bottorff MB. Statin safety and drug interactions: clinical implications. *Am J Cardiol.* 2006; 97:27C-31C doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.007
23. White N, Reid F, Harris A, Harries P, Stone P. A systematic review of predictions of survival in palliative care: how accurate are clinicians and who are the experts? *PLoS One.* 2016;11: 1–20. doi: 10.1371/journal.pone.0161407
24. Glare P, Virik K, Jones M, Hudson M, Eychmuller S, Simes J. A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. *BMJ.* 2003;327:195-8. doi: 10.1136/bmj.327.7408.195
25. Nicholson A, Andrew I, Etherington R, Gamlin R, Lovel T, Lloyd J. Futile and inappropriate prescribing: an assessment of the issue in a series of patients admitted to a specialist palliative care unit. *Int J Pharm Pract.* 2001;9(S1):72. doi: org/10.1111/j.2042-7174.2001.tb01132.x
26. Choudhuri AH. Palliative care for patients with chronic obstructive pulmonary disease: current perspectives. *Indian J Palliat Care.* 2012; 18:6-11. doi: 10.4103/0973-1075.97342.
27. Brown MA, Sampson EL, Jones L, Barron AM. Prognostic indicators of 6-month mortality in elderly people with advanced dementia : A systematic review. *Palliat Med.* 2012;27: 3–8. doi: 10.1177/0269216312465649