



Saúde Coletiva

ISSN: 1806-3365

editorial@saudecoletiva.com.br

Editorial Bolina

Brasil

Secoli, Silvia Regina; Lebrão, Maria Lúcia
Risco de eventos adversos e uso de medicamentos potencialmente interativos
Saúde Coletiva, vol. 6, núm. 30, 2009, pp. 113-118
Editorial Bolina
São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=84212132005>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica
Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Risco de eventos adversos e uso de medicamentos potencialmente interativos

Este estudo é parte do Estudo SABE e teve por objetivo verificar a frequência de uso de medicamentos impróprios e potencialmente interativos (PI) pela população idosa residente na zona urbana do município de São Paulo. Os medicamentos foram classificados segundo o sistema ATC com características e potencial de interação. Utilizou-se estatística descritiva. Foram identificados 47,1% de medicamentos (PI) e 10,6% de uso impróprio. Os inibidores enzimáticos (41%) foram os mais frequentes, sendo o diclofenaco (3%) o impróprio e PI mais usado. Os riscos identificados devem alertar os profissionais para a importância de analisar criteriosamente os medicamentos prescritos ao idoso.

Descritores : Interações de medicamentos, Idoso, Farmacoepidemiologia.

This study is part of the SABE Study and the purpose was to verify the usage frequency of inappropriate and potentially interactive drugs (PI) among elderly people of São Paulo city. Drugs were classified according to the ATC system, listing their interactive potential and pharmacological characteristics. Data were analyzed through descriptive statistics. Results showed 47.1% of PI drugs and 10.6% of inappropriate medication. The enzymatic inhibitors (41%) were the most frequent, with diclofenac (3%) being the most inappropriate and PI drug used. The identified risks should alert the professionals to the importance of carefully analyzing the drugs prescribed to the elderly people.

Descriptors : Drug-drug interactions, Aged, Pharmacoepidemiology.

Este estudio es parte del Estudio SABE y sus objetivos fueron verificar la frecuencia del uso de medicamentos improprios y reconocer los medicamentos potencialmente interactivos (PI) por la población de edad avanzada que viven en la zona urbana de São Paulo. La clasificación usada en el perfil terapéutico fue la ATC, y el potencial de la interacción y las características de los medicamentos. Los datos fueron analizados mediante la estadística descriptiva. Los resultados señalaron que 47,1% de los medicamentos presentaron (PI) y 10,6% del uso impropio. Los inhibidores enzimáticos (41%) fueron los mas frecuentes, y el diclofenaco lo impropio y PI mas usado. Los riesgos deben señalar los profesionales sobre la importancia de analizar con cuidado los medicamentos prescritos al anciano.

Descriptores: Interacciones de drogas, Anciano, Farmacoepidemiología.


 **Silvia Regina Secoli:** Professora Doutora do Departamento de Enfermagem Médico-Cirúrgica da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo. secolisi@usp.br.

Maria Lúcia Lebrão: Professora Titular do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da USP. Coordenadora do Estudo SABE – Saúde, Bem-estar e Envelhecimento.

INTRODUÇÃO

Atualmente as pessoas idosas representam o grupo mais exposto a problemas com medicamentos. A vulnerabilidade orgânica decorrente das mudanças fisiológicas próprias do envelhecimento, a alta prevalência de doenças e agravos não-transmissíveis, a prática da automedicação, a consulta a diversos especialistas e a aplicação da prática baseada em evidência são alguns dos determinantes do alto consumo de medicamentos nesta faixa etária.

Nos Estados Unidos os idosos foram responsáveis pela aquisição de um terço das prescrições médicas emitidas e por 40% dos medicamentos vendidos sem receita médica¹. No Reino Unido cerca de dois terços dos idosos utilizam medicamentos e um terço de todas as prescrições se destinam a esse grupo etário^{2,3}. No Brasil estima-se que 23% da população consome 60% da produção nacional de medicamentos, especialmente as pessoas com idade igual ou maior que 60 anos⁴. Em diferentes cidades brasileiras, observou-se que de 69,1% a 85% dos idosos usavam ao menos um medicamento, demonstrando a alta prevalência de consumo⁵⁻⁷.

 **Recebido:** 11/12/2008
Aprovado: 28/02/2009



As potenciais repercussões dessa ampla utilização são hoje consideradas importante problema de saúde pública, pois estão relacionadas ao aumento da morbi-mortalidade desse grupo. Nos Estados Unidos, para cada dólar utilizado em medicamentos gasta-se US\$1,33 para tratar adversidades decorrentes da toxicidade dos agentes⁸. No Brasil ainda não foram desenvolvidos estudos de avaliação econômica sobre as consequências do amplo uso de medicamentos entre as pessoas idosas.

Nesse grupo específico, os medicamentos podem agir de modo diferente. A perda de água corporal, o tecido magro e o aumento do tecido adiposo são elementos que influenciam diretamente o início e a duração dos efeitos de muitos medicamentos. Com o avançar da idade, a redução do clea-

rance total do corpo acarreta aumento do nível plasmático do medicamento e da resposta farmacológica, o que pode predispor a toxicidade⁹.

A frequência de eventos adversos relacionados aos medicamentos (EAM) é alta, aumentando expressivamente de acordo com a complexidade da terapia. Tal risco aumenta em 13% com o uso de dois agentes, em 58% quando este número aumenta para cinco, e em 82% quando são consumidos sete ou mais medicamentos¹⁰. Entre esses eventos as interações medicamentosas (IM) merecem atenção especial dos profissionais. Além de representarem 3-23% interações¹¹⁻¹³, podem acarretar falhas terapêuticas sem serem clinicamente visíveis nos pacientes de imediato¹⁴.

Estudo realizado em hospital público brasileiro mostrou que 61,8% dos idosos apresentaram pelo menos uma reação adversa a medicamento (RAM), e 15% dessas foram relacionadas à IM potencial¹⁵. Muitas interações de idosos causadas por toxicidade de medicamentos ocorreram após a administração de agentes que eram considerados potencialmente interativos ou de uso impróprio, mostrando que muitos dos EAM podem ser evitados¹⁶⁻¹⁹.

OBJETIVOS

Identificar os medicamentos potencialmente interativos consumidos por idosos residentes no município de São Paulo;

Verificar, dentre estes, a frequência de utilização de medicamentos impróprios tendo por base o "Critérios de Beers".

CASUÍSTICA E MÉTODO

Esse estudo é parte do Estudo SABE (Saúde, Bem-estar e Envelhecimento), inquérito populacional, transversal, coordenado inicialmente pela Organização Pan-Americana de Saúde e desenvolvido em sete países da América Latina e Caribe para traçar as condições de vida e saúde das pessoas idosas. No Brasil, foi realizado na cidade de São Paulo (2000) e coordenado pela Faculdade de Saúde Pública da USP²⁰.

O questionário SABE é constituído por 11 seções: informações pessoais, avaliação cognitiva, estado de saúde, estado funcional, medicamentos, uso e acesso aos serviços, rede de apoio familiar e social, história laboral, características de moradia, antropometria e testes de equilíbrio, flexibilidade e mobilidade (<http://www.fsp.usp.br/sabe>), foi aplicado a uma amostra probabilística de 2143 pessoas de 60 anos e mais residentes na zona área urbana do município de São Paulo no ano de 2000²⁰. Para o desenvolvimento do presente estudo foram utilizados dados das seções A – Informações pessoais; C – Estado de Saúde; D – Estado funcional e; E – Medicamentos.

Para a classificação dos medicamentos foi utilizado o sistema de acordo com Anatomical-Therapeutic-Chemical Classification System (ATC)²¹. Cada medicamento foi classificado quanto ao potencial interativo em objeto e precipitador, quando pertinente, segundo as características farmacológicas²².

De acordo com a literatura são classificados como objeto os medicamentos que possuem estreito índice terapêutico ou que apresentam curva dose-resposta inclinada, isto é, agentes cuja modificação da dose, por menor que seja, acarreta grande mudança no efeito. Os medicamentos que possuem alto percentual de ligação às proteínas plasmáticas; os que inibem

Tabela 1. Medicamentos potencialmente interativos metabolizados pelo sistema enzimático citocromo P450 segundo uso entre idosos. São Paulo, 2000.

Classe terapêutica	Medicamentos	Frequência (%)
Hipoglicemiantes	Clorpropamida, glicazida, glibenclamida, tolbutamida	4,3
Miscelânea	Cisaprida, digoxina, metildigoxina	1,6
Antiarrítmicos	Amiodarona, mexiletina, propafenona, quinidina	1,0
Antidepressivos	Amitriptilina, clomipramina, fluoxetina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, setralina	1,0
Bloqueadores de canais de cálcio	Diltiazem, verapamil	1,0
Broncodilatadores	Aminofilina, teofilina	0,7
Anticoagulantes	Cilastazol, dipiridamol, femprocumona, ticlopidina, warfarina	0,5
Antipsicóticos	Clorpromazina, haloperidol, tioridazina, perfenazina	0,3
Hipolipidêmicos	Estatinas, fibratos	0,3

ou induzem a metabolização de outros e os que afetam o clearance renal, são chamados precipitadores²².

As características farmacológicas dos medicamentos foram listadas a partir da consulta de monografias presentes na base de dados Micromedex²³, a qual foi consultada através do portal de periódicos CAPES, com acesso on line restrito.

Na fase preliminar de delineamento do perfil de uso dos medicamentos pelos idosos identificaram-se 663 agentes distintos, incluindo associações de princípios ativos, substâncias homeopáticas e manipuladas, fitoterápicos e nutrientes, os quais pertenciam a 14 classes terapêuticas²⁴.

RESULTADOS

A prevalência de uso de medicamentos entre os idosos foi de 81,1%. Dentre esses 86,7% foram mulheres, 87,9% apresentavam idade igual ou superior a 75 anos de idade, analfabe-

tas (83,7%), que viviam com seus companheiros (84,4%) e avaliavam a própria saúde como má (88,9%). Entre as doenças auto-referidas destacam-se hipertensão (92,4%), diabetes (94,5%), doenças pulmonares crônicas (85,5%), doenças articulares (90,6%), doenças cardíacas (96,4%), câncer (91,1%) e problemas mental ou nervoso (87,1%). Observou-se que 92,7% procuraram atendimento médico duas ou mais vezes e 92,4% estiveram hospitalizados uma ou mais vezes nos quatro meses anteriores à entrevista. A média de medicamentos usados foi de 2,7, variando de zero a 14, sendo 66,1% deles utilizavam dois ou mais medicamentos (gráfico 1).

Dentre as classes terapêuticas mais consumidas destacaram-se os medicamentos com ação no sistema cardiovascular (29,4%), no trato alimentar e metabolismo (15,3%) e no sistema nervoso central (14,2%). No elenco dos medicamentos mais usados houve predomínio de ácido acetilsalicílico (4,1%),

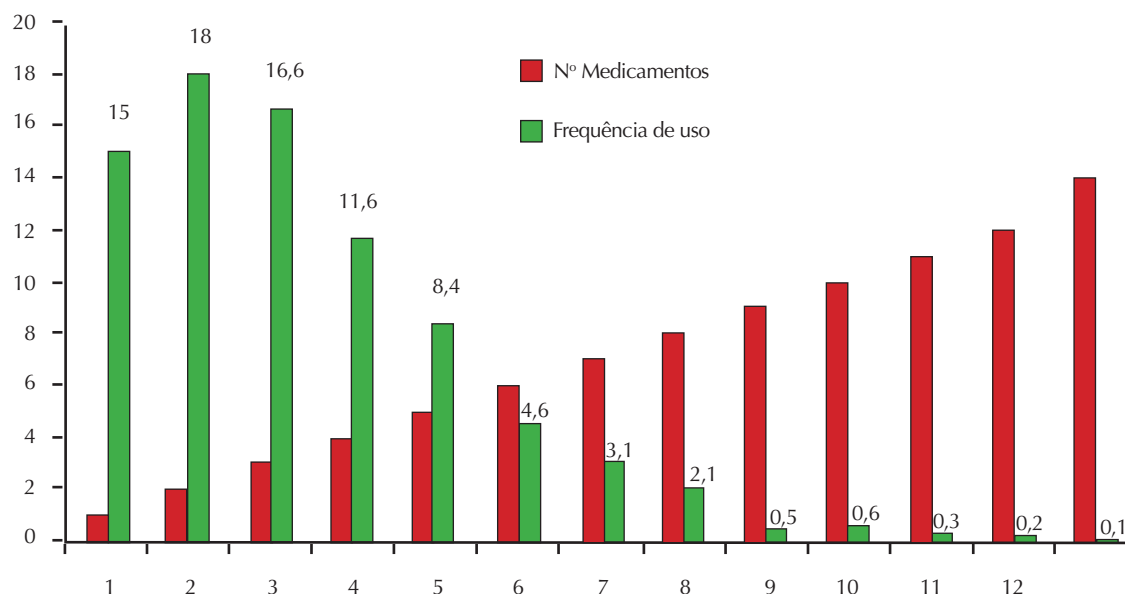
Gráfico 1. Idosos (%) segundo número de medicamentos utilizados. Município de São Paulo, 2000.



Tabela 2. Medicamentos potencialmente interativos impróprios para idosos segundo uso entre idosos. São Paulo, 2000.

Medicamento	Característica farmacológica	Risco no idoso	Frequência (%)
Diclofenaco	Alta ligação às proteínas plasmáticas (99%)	Sangramento	3,0
Digoxina	Baixo índice terapêutico	Aumento do clearance renal	1,4
Clorpropamida	Alta ligação às proteínas plasmáticas (88-99%) Curva dose-resposta inclinada	T ½ longa, Hipoglicemia	1,4
Amiodarona	Inibidor enzimático Curva dose-resposta inclinada	Ineficácia em idosos	0,9
Flunitrazepam, diazepam, clordiazepóxido	Curva dose-resposta inclinada	T ½ longa em idosos. Sedação, quedas, fraturas.	0,7
Alprazolam, lorazepam	Curva dose-resposta inclinada	Sedação, quedas, fraturas	0,5
Cimetidina	Inibidor enzimático	RAM no sistema nervoso central	0,4
Amitríptilina	Inibidor enzimático	Sedação, xerostomia, retenção urinária, visão turva, constipação	0,4
Piroxicam	Alta ligação às proteínas plasmáticas (99%)	Sangramento	0,4
Carisoprodol e combinações	Curva dose-resposta inclinada	Sedação, xerostomia, retenção urinária, visão turva, constipação	0,4
Dipiridamol	Alta ligação as proteínas plasmáticas (91-99%) Curva dose-resposta inclinada	Hipotensão ortostática	0,2
Fluoxetina	Inibidor enzimático	T ½ longa em idosos. RAMs no sistema nervoso central.	0,2
Metildigoxina	Baixo índice terapêutico	Aumento do clearance renal	0,1
Doxazosina	Alta ligação as proteínas plasmáticas (98%)	Hipotensão, xerostomia e problemas urinários	0,1
Naproxeno	Alta ligação às proteínas plasmáticas (>90%)	Sangramento	0,1
Clonidina	Curva dose-resposta inclinada	Hipotensão ortostática e RAMs no sistema nervoso central	0,1
Indometacina	Alta ligação às proteínas plasmáticas (90%)	RAMs no sistema nervoso central	0,1
Ticlopidina	Curva dose-resposta inclinada	Sangramento	0,1
Reserpina e combinações	Alta ligação às proteínas plasmáticas (96%)	Depressão, sedação, hipotensão ortostática.	0,1

RAM = reação adversa a medicamento. T ½ = Meia-vida plasmática.

clortalidona (3,5%), captopril (3,2%) e diclofenaco (3,0%).

Dentre os 663 agentes identificados, verificou-se que 518 foram medicamentos alopáticos. Destes 47,1% (n=244) potencialmente interativos, sendo 55% classificados como precipitadores, 29% como objeto e 16% apresentavam características farmacológicas que incluíam as duas classificações.

Observou-se que 41% dos medicamentos potencialmente interativos eram inibidores enzimáticos e 36% medicamentos com curva dose-resposta inclinada (gráfico 2).

A análise dos medicamentos apontou que alguns possuíam características de precipitadores e de objeto e eram metabolizados pelo sistema enzimático citocromo P450, sendo implicados frequentemente em IM (tabela 1).

Do total de medicamentos potencialmente interativos, verificou-se que 10,6% (n=26) eram impróprios segundo os Critérios de Beers. Destes, os medicamentos de alta ligação às proteínas plasmáticas e os de curva dose-resposta inclinada (27%) foram os mais frequentes, sendo o diclofenaco (3,0%), a digoxina (1,4%) e a clorpropamida (1,4%) os mais consumidos (tabela 2).

DISCUSSÃO

No Brasil este é o primeiro estudo populacional que analisa o perfil farmacológico dos medicamentos, na perspectiva potencial de causar IM – um dos eventos adversos mais frequentes e de difícil detecção, especialmente em idosos que se encontram na comunidade.

As classes terapêuticas de destaque – agentes de ação no sistema cardiovascular e trato alimentar e metabolismo – foram semelhantes àquelas identificadas em investigações prévias⁵⁻⁷ e apresentam consonância com as doenças autorreferidas, uma vez que as doenças cardíacas, hipertensão e diabetes foram de maior prevalência na amostra²⁴. Neste sentido, pode-se supor que muitos dos medicamentos, apesar de não haver registro do dado, foram usados por longo período de tratamento em idosos com alterações cardíacas e renais, fatores que associados às características dos medicamentos, podem acarretar EAM.

A constatação que quase metade dos medicamentos (47,1%) possuía características potencialmente interativas,

associada à alta frequência de medicamentos precipitadores (55%) mostra a vulnerabilidade dos idosos no âmbito domiciliar, especialmente quando submetidos a regimes combinados. Soma-se a isto, a exposição deste grupo a polifarmácia²⁴, pois é sabido que o número de medicamentos encontra-se diretamente relacionado ao risco de apresentar uma IM. Neste estudo, cuja média de medicamentos foi 2,7, pode-se inferir que o risco de ocorrer um EAM aumentou progressivamente, chegando a representar 82% nos casos em que foram consumidos sete ou mais agentes, que totalizou 7% da amostra¹⁰.

No âmbito da clínica, a combinação de medicamentos é usada como estratégia terapêutica em muitas doenças, que foram prevalentes na amostra, seja para atingir o objetivo terapêutico ou tratar comorbidades e foi o que, provavelmente, ocorreu. Todavia, tais combinações podem resultar em EAM e desencadear hospitalização e morte, principalmente quando são associados medicamentos potencialmente interativos e que são impróprios para idosos¹⁷⁻¹⁹. Deste grupo, verificou-se que 43% eram inibidores e indutores enzimáticos, cuja alteração da metabolização de agentes co-administrados se faz através de enzimas hepáticas²⁵. O sistema enzimático mais envolvido em IM é o citocromo P450 (CYP450) responsável pelo metabolismo de medicamentos pertencentes a classes terapêuticas amplamente usadas pela amostra (tabela 1).

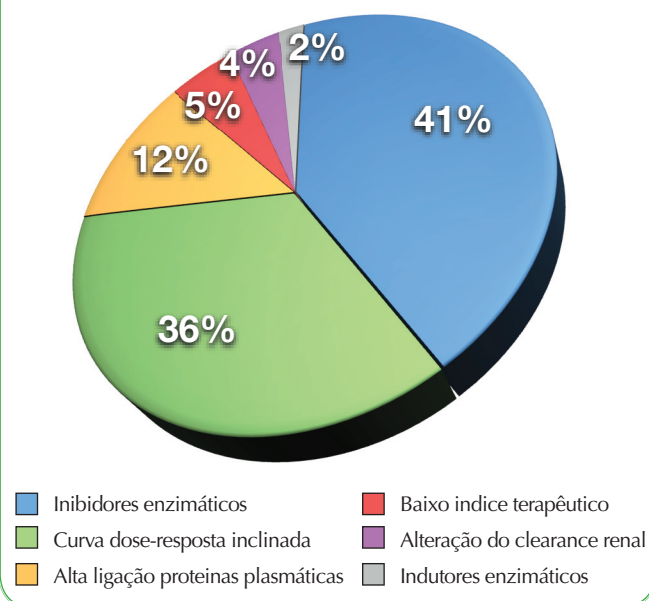
Inibidores enzimáticos como amiodarona, cimetidina, fluoxetina, sinvastatina, entre outros, acarretam inibição do metabolismo de medicamentos, objeto coadministrado, aumentando o nível sérico do último²⁵. O impacto desse aumento depende, em parte, dos agentes combinados. A possibilidade de haver regime combinado desses inibidores com hipoglicemiantes, digoxina ou warfarina, que possivelmente ocorreu, apesar de não ser analisado neste estudo, as consequências podem ser de extrema relevância.

A warfarina, a despeito da baixa frequência de uso, é um dos agentes objeto mais envolvidos em IM graves^{11,13-16}. Além de ser alvo de inibidores como amiodarona e indutores como fenitoina, pode interagir com a classe terapêutica dos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), ocasionando quadros hemorrágicos. Devido a gravidade das manifestações clínicas decorrentes de seu uso em regime combinado, este anticoagulante integra a lista das dez IM consideradas problemáticas, principalmente em idosos, em tratamento de longo prazo²⁶. Pesquisa demonstrou que este e outros anticoagulantes foram envolvidos em 92% das prescrições de medicamentos interativos²⁷. Estudo identificou complicações hemorrágicas em cerca de 30% dos indivíduos submetidos à terapia concomitante com anticoagulante e AINE²⁸.

Os hipoglicemiantes – classe terapêutica de maior prevalência e metabolizada pelo sistema CYP450 – podem estar implicados em IM com medicamentos de ação no sistema cardiovascular, como beta-bloqueadores (por exemplo, propranolol) e glicosídeos cardíacos (digoxina), tendo em vista que diabetes e doenças cardíacas, muitas vezes, encontravam-se associados. Independente do medicamento co-administrado, a resposta esperada é a alteração glicêmica, que no idoso pode ser mascarada, especialmente quando há quadro confusional presente^{16,18,25}.

A digoxina, a despeito de ser de uso impróprio e alvo de

Gráfico 2. Medicamentos potencialmente interativos segundo características farmacológicas. São Paulo, 2000.



inúmeros medicamentos precipitadores (por exemplo, furose-mida, amiodarona, verapamil) foi identificada na amostra. Trata-se de um agente de baixo índice terapêutico, cujo equívoco da dose pode ocasionar ineficácia terapêutica ou intoxicação digital, que de fato é o desfecho mais freqüente nos casos de polifarmácia^{15,16}.

Os AINEs, cujos representantes prevalentes foram diclofenaco e piroxicam apresentam alta ligação às proteínas plasmáticas, podendo deslocar outros medicamentos do sítio de ligação, com conseqüente aumento do nível sanguíneo do último. Além disso, são impróprios para idosos, visto que os riscos suplantam os benefícios do seu uso^{17,18}. O EAM mais diretamente relacionado ao uso é o sangramento do trato gastrointestinal e nos casos de associação com inibidores da enzima conversora de angiotensina (por exemplo, captopril, enalapril, lisinopril) podem acarretar distúrbios renais, desequilíbrio eletrolítico, e terapia pouco eficaz para hipertensão²⁵.

Adicionalmente, o risco de IM graves pode ter sido ampliado quando a polifarmácia incluía medicamentos de ação no sistema nervoso central – antidepressivos, antipsicóticos e ansiolíticos, principalmente os de meia-vida plasmática longa de uso impróprio para idosos. Nesta condição, a identificação da IM parece ser mais difícil ainda, pois as manifestações podem imitar síndromes geriátricas, confusão, incontinências e quedas, o que para muitos profissionais e familiares pode ser interpretado como evolução do quadro clínico do idoso e não como uma consequência do regime terapêutico. Além disso, os estudos mostram que sedação e hipotensão postural, decorrente inclusive do uso de medicamentos impróprios são relacionados a quedas e fraturas¹⁷⁻¹⁹.

De modo geral, os medicamentos potencialmente interativos identificados neste estudo (47,1%), podem causar adversidades que variam de leve a grave. Considerando que 59%

dos medicamentos possuíam perfil farmacológico que afetava a concentração plasmática do agente co-administrado pode-se inferir que os idosos foram expostos ao risco de EAM, pois se sabe que 70-80% dos eventos, e dentre estes as IM, são relacionados ao nível sanguíneo do medicamento²⁹.

CONCLUSÃO

No âmbito da farmacoepidemiologia, o conhecimento dos medicamentos potencialmente interativos, bem como do impacto relativo a regimes combinados, ainda que na perspectiva teórica, pode ser útil para alertar profissionais da saúde quanto à importância de analisar com vagar os medicamentos prescritos ao idoso. E, apesar do impacto negativo potencial de muitos regimes combinados (precipitador-objeto) que incluem, também, medicamentos impróprios, há soluções viáveis que podem prevenir e reduzir os EAM.

Realizar o ajuste posológico sempre que um inibidor ou indutor for incluído ou retirado da terapia, monitorar o nível sérico dos medicamentos de baixo índice terapêutico, bem como as respostas do idoso, inclusive orientar o familiar ou o próprio idoso a procurar ajuda profissional sempre que notar alguma alteração, principalmente quando novos medicamentos são incluídos no regime. Evitar a prática da automedica-

ção, assim como suspender por conta própria os medicamentos e comunicar ao médico o uso de fitoterápicos, também é fundamental, visto que muitos medicamentos interativos como, por exemplo, warfarina, fenitoina interagem com ginkgo biloba e erva de são João, respectivamente.

Os EAM e as IM podem ser desfechos catastróficos como arritmias, convulsões, morte, que embora sejam possíveis, representam somente a ponta do iceberg. Entretanto, consequências menos dramáticas como tontura, sedação, hipotensão postural, quedas, confusão, tendem a aumentar o perfil de morbimortalidade deste grupo etário.

Há limitações que devem ser apontadas. A análise dos medicamentos se baseou em dados de 2000, não refletindo as recentes práticas de prescrição, resultante da introdução das novas terapias. Todavia, este inquérito nacional representa a prática de prescrição junto aos idosos permitindo generalizações. Não se avaliou a prevalência do uso de medicamentos interativos e sim quantos, dentre os relatados, pertenciam a esta categoria. Certamente, esse dado permitiria analisar com mais refinamento o uso de medicamentos neste grupo etário. Deste modo, vislumbra-se um cenário fértil para estudos futuros que analisem os EAM e as IM potenciais dos idosos investigados no Estudo SABE.

Referências

1. Williams C. Using medications appropriately in older adults. *Am Fam Physician*. 2002;66:1917-24.
2. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev*. 2004;56:163-84.
3. Kennerfalk A, Ruigomez A, Wallander MA, Wilhelmsen L, Johanson S. Geriatric drug therapy and healthcare utilization in the United Kingdom. *Ann Pharmacother*. 2002;36:797-803.
4. Teixeira JJ, Lefèvre F. A prescrição medicamentosa sob a ótica do paciente idoso. *Rev Saúde Publica*. 2001;35:207-13.
5. Loyola-Filho AI, Uchoa E, Lima-Costa MF. Estudo epidemiológico de base populacional sobre uso de medicamento entre idosos na região metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais. *Cad Saúde Pública*. 2006;22:2657-67.
6. Rozenfeld S, Fonseca MJ, Acúrcio FA. Drug utilization and polypharmacy among the elderly: a survey in Rio de Janeiro City, Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2008;23:34-43.
7. Coelho Filho JM, Marcopito LF, Castelo A. Perfil de utilização de medicamentos por idosos em área urbana do Nordeste do Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2004;38:557-64.
8. Landi F, Onder G, Cesari M, Barillaro C, Russo A, Bernabei R, et al. Psychotropic medications and risk for falls among community-dwelling frail older people: an observational study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60:622-6.
9. Secoli SR, Duarte YAO. Medicamentos e a assistência domiciliária. In: Duarte YA, Diogo DMJ, (orgs). *Atendimento domiciliário: um enfoque gerontológico*. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 326-35.
10. Prybys KM, Melville K, Hanna J, Gee A, Chyka P. Polypharmacy in the elderly: clinical challenges in emergency practice: part 1 overview, etiology, and drug interactions. *Emerg Med Rep*. 2002;23:145-53.
11. Einarson TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother*. 1993;27:832-39.
12. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS. Adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA*. 1997;277:301-6.
13. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med*. 2001;38:666-71.
14. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:200-5.
15. Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueiras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population – inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging*. 2005;22:767-77.
16. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeir DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA*. 2003;289:1652-8.
17. Chang CM, Liu PY, Yang YH. Use of the Beers criteria to predict adverse drug reactions among first-visit elderly outpatients. *Pharmacotherapy*. 2005;25:831-38.
18. Klarin I, Wimo A, Fastbom J. the association of inappropriate drug use with hospitalisation among mortality: a population based study of the very old. *Drugs Aging*. 2005;22:69-82.
19. Lau DT, Kasper JD, Potter DE. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med*. 2005;165:68-74.
20. Lebrão ML, Laurenti R. Saúde, bem-estar e envelhecimento: o estudo SABE no Município de São Paulo. *Rev Bras Epidemiol*. 2005;8:127-41.
21. World Health Organization. Anatomical therapeutic chemical (ATC) classification index with defined daily doses (DDDs) [Internet]. 2006 [citado em 2007 Mar 16]. Disponível em: <http://www.whocc.no/atcddd/index>.
22. Grahame-Smith DG, Aronson JK. Interações medicamentosas. In: Grahame-Smith DG, Aronson JK. *Tratado de farmacologia clínica e farmacoterapia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 98-109.
23. Micromedex® Healthcare Series [Internet]. [citado em 2005 Set 5]. Disponível em: https://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/PFDefaultActionId/pf.LoginAction/ssl/true?login.username_index_0=capes77hcs&login.password_index_0=jlmzvazhipju&ND_CPR=Login.
24. Carvalho MFC. A polifarmácia em idosos do Município de São Paulo: Estudo SABE – Saúde, Bem-estar e Envelhecimento [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2007.
25. Bachmann KA. Drug interactions handbook. Hudson: Lexi; 2003.
26. Brown KE. Top ten dangerous drug interactions in long-term care [Internet]. [citado 2009 Jan 10]. Disponível em: <http://www.scoup.net/m3project/topten/>.
27. Aparasu R, Baer R, Aparasu A. Clinically important potential drug-drug interactions in outpatient settings. *Res Soc Adm Pharm*. 2007;3:426-37.
28. Chung L, Chakravarty EF, Kearns P. Bleeding complications in patients on celecoxib and warfarin. *J Clin Pharm Ther*. 2005;30:471-7.
29. Hilmer SN, Gnjdric D. The effects of polypharmacy in older adults. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85:86-93