

INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS RELACIONADAS À INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM IDOSOS

INCIDENCE AND RISK FACTORS OF ADVERSE DRUG REACTIONS RELATED TO DRUG INTERACTIONS IN THE ELDERLY

¹BERNARDINO, Fernanda Mendes; ¹INOCENCIO, Mayara Cristina Rosa ^{1 e 2}OBRELI-NETO, Paulo Roque.

¹Departamento de Ciências Farmacêuticas – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos-Unifio/FEMM

²Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Maringá, UEM

RESUMO

Com o envelhecimento, ocorre a necessidade de utilizar vários medicamentos juntos, com o objetivo de tratar múltiplas comorbidades. Por conta disso, os idosos tendem a apresentar maior prevalência de interações medicamentosas potenciais do que as demais faixas etárias da população. Partindo desse ponto, este estudo teve como objetivo avaliar a incidência de reações adversas a medicamentos (RAM) causadas por interações medicamentosas em pacientes idosos, descrevendo quais os medicamentos envolvidos, principais consequências clínicas, e gravidade dos casos de RAM. Foi realizado um estudo de coorte prospectivo no período de outubro de 2024 à fevereiro de 2025, na atenção primária à saúde do município de Salto Grande, São Paulo. A ocorrência de RAM decorrentes de interações medicamentosas foi avaliada em visitas domiciliares utilizando avaliação clínica e resultado de exames laboratoriais. Um total de 168 idosos aceitaram participar do estudo e finalizaram o acompanhamento. A incidência de RAM causada por interação medicamentosa foi avaliada em 3,6% (n = 6). Os medicamentos envolvidos nas RAM foram ácido acetilsalicílico, amiodarona, bezafibrato, captopril, digoxina, espironolactona, sinvastatina e varfarina. Um total de 3 pacientes foram hospitalizados devido a RAM causada pela interação medicamentosa. Estes resultados indicam que RAM causadas por interações medicamentosas em idosos tem uma incidência significativa, podendo causar desfechos clínicos negativos graves como hospitalização.

Palavras-chave: reações adversas a medicamentos; interações medicamentosas; idosos; polifarmácia.

ABSTRACT

With aging, the need to use multiple medications together arises to treat multiple comorbidities. Therefore, older adults tend to have a higher prevalence of potential drug interactions than other age groups. Based on this, this study aimed to evaluate the incidence of adverse drug reactions (ADRs) caused by drug interactions in older patients, describing the medications involved, the main clinical consequences, and the severity of ADR cases. A prospective cohort study was conducted from October 2024 to February 2025 in the primary health care setting of the municipality of Salto Grande, São Paulo. The occurrence of ADRs resulting from drug interactions was assessed during home visits using clinical assessment and laboratory test results. A total of 168 older adults agreed to participate in the study and completed follow-up. The incidence of ADRs caused by drug interactions was estimated at 3.6% (n = 6). The drugs involved in the ADRs were aspirin, amiodarone, bezafibrate, captopril, digoxin, spironolactone, simvastatin, and warfarin. A total of three patients were hospitalized due to ADRs caused by drug interactions. These results indicate that ADRs caused by drug interactions in the elderly have a significant incidence and can lead to serious negative clinical outcomes, such as hospitalization.

Keywords: Adverse drug reactions; drug interactions; elderly; polypharmacy.

INTRODUÇÃO

No Brasil, a população de idosos é a que mais cresce a cada ano, onde aproximadamente 10,9% da população brasileira é composta por pessoas com idade igual ou superior a 65 anos (IBGE, 2022). Além disso, são os maiores consumidores de produtos farmacêuticos do mundo, levando a necessidade de um atendimento individualizado, para assim acompanhar as especificidades de cada paciente e prevenir prejuízos a saúde decorrentes da polifarmácia (Figueiredo *et al*, 2024).

A polifarmácia pode ser descrita como o uso simultâneo e contínuo de cinco ou mais medicamentos e, associada a fisiologia geriátrica, pode levar a internações hospitalares, morbidade e mortalidade, decorrentes de reações adversas a medicamentos (RAM), efeitos colaterais e interações medicamentosas (Figueiredo *et al*, 2024). No processo de envelhecimento temos diversas mudanças significativas no organismo que alteram a fisiologia na maioria dos órgãos, afetando principalmente a absorção, metabolização e excreção dos fármacos. As alterações mais importantes relacionadas a farmacocinética são caracterizadas pela diminuição da capacidade secretora renal e comprometimento do metabolismo hepático (Bleszyńska *et al*, 2020).

A RAM pode ser definida como uma resposta prejudicial e não intencional a um medicamento, em doses normais ao ser humano para profilaxia, diagnóstico, terapia de uma doença ou para a modificação de funções fisiológicas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002). Tendo como uma das possíveis causas as interações medicamentosas, assim, a polifarmácia aumenta o risco de RAM de três a quatro vezes nos pacientes idosos. Promovendo casos de confusão, incontinência e quedas e, ainda, podendo levar a hospitalizações e redução da adesão ao tratamento (Secoli, 2010). Na população geral, cerca de 8% das RAM são causadas por interações medicamentosas, esse valor pode variar entre 16,6% e 49% em idosos, sendo a maioria das interações consideradas evitáveis (Hughes *et al*, 2024).

Estudos atuais tiveram foco apenas na ocorrência de potenciais interações medicamentosas, onde não é possível determinar com clareza suas consequências reais em pacientes. Uma vez que nem toda interação medicamentosa gera efeitos deletérios ao organismo (Obreli-Neto *et al*, 2012). Assim, temos uma escassez de estudos que avaliaram interações medicamentosas que realmente causaram alguma

RAM, principalmente estudos atuais em países em desenvolvimento como o Brasil, e que levaram em consideração as mudanças no perfil da atual população idosa, como a idade média, doenças prevalentes e os principais medicamentos envolvidos.

A relação de causalidade entre as interações medicamentosas e desenvolvimento de RAM em idosos também foi pouco explorada na literatura (Hughes *et al*, 2024).

Partindo deste ponto, o objetivo geral desta pesquisa será avaliar a incidência e fatores de risco de RAM relacionadas às interações medicamentosas em pacientes idosos atendidos na APS (Atenção Primária à Saúde) do Sistema Único de Saúde (SUS). Os objetivos específicos serão descrever as interações medicamentosas que mais causaram RAM, e a gravidade destas RAM.

MATERIAL E MÉTODOS

Delineamento e local de realização do estudo:

Este estudo de coorte foi realizado no período de outubro de 2024 a fevereiro de 2025, nas unidades de saúde da APS do SUS, do município de Salto Grande, São Paulo. Salto Grande apresenta uma população de 9.050 habitantes, sendo que 1.901 pessoas (21%) apresentam idade igual ou superior a 65 anos. O município apresenta três unidades de saúde da APS do SUS.

Aspectos éticos:

As atividades de coleta de dados e acompanhamento dos pacientes tiveram aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos (UniFIO), credenciado no sistema CEP-CONEP, com o número do CAAE 77972024.9.0000.0332.

Os pacientes idosos que compareceram nas farmácias participantes do estudo para retirar medicamentos durante o mês de outubro de 2024 foram convidados a participar da pesquisa; sendo informados verbalmente e por escrito dos objetivos da pesquisa, como seria sua participação na pesquisa, potenciais benefícios e desconfortos decorrentes de sua participação, e que podiam decidir parar de participar da pesquisa em qualquer momento. Os pacientes que aceitaram participar da

pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido em duas vias; (ficando uma das vias com a equipe de pesquisa e outra com o paciente).

Critérios de inclusão e exclusão:

Pacientes com idade igual ou superior a 65 anos que compareceram nas farmácias das unidades de saúde da APS, que apresentaram uma ou mais interação medicamentosa potencial grave (envolvendo medicamentos prescritos na mesma prescrição médica ou em diferentes prescrições), durante o mês de outubro de 2024 foram considerados elegíveis para inclusão na pesquisa. O uso dos medicamentos que resultam na interação medicamentosa potencial deveria estar sendo iniciado no momento da inclusão na pesquisa.

Os critérios de exclusão foram a existência de interação medicamentosa prévia no regime terapêutico do paciente e a presença de sinais e/ou sintomas de potenciais RAM no momento da inclusão na pesquisa. Também foram excluídos pacientes cuja interação medicamentosa possa causar apenas queixas subjetivas e vagas, como confusão mental ou cefaleia; que impossibilitam a determinação de causalidade do evento.

Identificação de pacientes elegíveis:

Durante a dispensação de medicamentos, os funcionários das farmácias registraram nas prescrições dados de identificação dos pacientes (nome, data de nascimento, número do cartão SUS), que aceitaram participar da pesquisa, e os arquivaram. Todos os dias no final do expediente três farmacêuticos treinados foram responsáveis por coletar estas prescrições; eles analisaram as prescrições, prontuário médico e entrevistaram os idosos (pessoalmente em visita domiciliar) para identificar os pacientes que atendem aos critérios de inclusão, e que não apresentam nenhum critério de exclusão.

A busca por interações medicamentosas potenciais foi realizada utilizando três sítios eletrônicos (DrugDigest®, Drugs®, e Medscape®) (DRUG DIGEST, 2024; DRUGS, 2024; MEDSCAPE, 2024) para aumentar a sensibilidade e especificidade da análise (KHESHTI, AALIPOUR, NAMAZI, 2016). Apenas interações medicamentosas potenciais classificadas como graves por dois ou mais dos sítios eletrônicos foram incluídas nas análises.

Identificação de RAM relacionadas à interações medicamentosas:

Pacientes elegíveis foram acompanhados semanalmente, em visitas domiciliares, pelos profissionais de saúde (2 médicos e 1 farmacêutico) durante 4 meses. O processo de acompanhamento consistiu em consultas onde os profissionais avaliaram marcadores objetivos de RAM relacionadas à interações medicamentosas, por exemplo, resultados de exames laboratoriais e também marcadores subjetivos (sintomas relatados pelos pacientes) como cefaleia, náusea e rash cutâneo. Os marcadores objetivos foram avaliados seguindo a frequência de monitoramento recomendada pelo sítio eletrônico Drugs (DRUGS, 2024).

Os pacientes foram orientados a procurar o farmacêutico das unidades da APS caso eles tivessem apresentado algum sintoma novo e/ou se um novo medicamento fosse prescrito durante o período de acompanhamento. Todas as informações coletadas foram devidamente anotadas em formulário de coleta específico, (desenvolvido pela equipe de pesquisa). Quando algum paciente apresentava sinais e/ou sintomas de uma potencial RAM, os médicos tratavam este evento levando em consideração as crenças e preferências do paciente, para evitar desfechos clínicos negativos que causariam danos à saúde do paciente.

Avaliação da causalidade das RAM relacionadas à interações medicamentosas:

Os profissionais de saúde responsáveis pelo acompanhamento avaliaram a causalidade das RAM utilizando 3 diferentes algoritmos (Karch & Lasagna, Kramer e Naranjo) (KARCH, LASAGNA, 1977; KRAMER *et al.*, 1979; NARANJO *et al.*, 1981) para aumentar a sensibilidade e especificidade da busca. Os algoritmos são definidos como um conjunto de questões específicas, apresentando escores associados para calcular a probabilidade de relação causa-efeito de um evento. Foram consideradas como RAM relacionadas à interações medicamentosas situações classificadas com causalidade Provável ou Definida em pelo menos 2 ou mais dos algoritmos utilizados pela maioria dos profissionais de saúde.

Avaliação da gravidade das RAM relacionadas à interações medicamentosas:

A gravidade das RAM foram avaliadas pelos profissionais de saúde utilizando a escala adaptada de Hartwig, conforme descrito por Davies *et al.* (2006). A escala de gravidade possui 7 níveis, classificando a RAM de acordo com a consequência clínica

e indicando qual ação deve ser tomada para resolver o evento (DAVIES *et al.*, 2006; HARTWIG, SIEGEL, SCHNEIDER, 1992).

Análise dos dados:

Foram descritas as seguintes informações gerais dos pacientes: idade, sexo, doenças que apresentam, número de doenças que apresentam, medicamentos que utilizam, e número de medicamentos que utilizam. Sendo determinadas a incidência e características das RAM relacionadas à interações medicamentosas identificadas durante a pesquisa. As características que descritas são: medicamentos envolvidos, desfechos clínicos, e gravidade. Foi utilizada estatística descritiva para analisar a maioria das variáveis.

Os resultados são representados em mediana e intervalo interquartil correspondente, média e desvio padrão, ou como proporção. As variáveis numéricas foram testadas referente à distribuição normal utilizando os testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilt. Para análise dos fatores de risco para ocorrência das RAM relacionadas às interações medicamentosas foi utilizado o modelo de regressão logística multifatorial. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. As análises realizadas utilizaram o software JMP (SAS, Cary, NC, Estados Unidos da América) versão 17.

RESULTADOS

Um total de 483 pacientes foram considerados elegíveis, sendo que 265 e 168 idosos aceitaram participar do estudo e finalizaram o protocolo do estudo, respectivamente. A tabela 1 descreve as características demográficas, clínicas e terapêuticas da amostra.

Tabela 1. Características demográficas, clínicas e terapêuticas da amostra.

Característica	Resultado
Características demográficas	
Idade, mediana (intervalo interquartil)	71 (69–72)
Sexo feminino, n (%)	122 (72,6)
Características clínicas	

Doenças diagnosticadas, mediana (intervalo interquartil)	3 (2-4)
Índice de comorbidade de Charlson, mediana (intervalo interquartil)	5 (4-6)
Doenças mais frequentes	
Hipertensão arterial, n (%)	157 (93,4)
Diabetes mellitus, n (%)	99 (58,9)
Dislipidemia, n (%)	72 (42,8)
Características terapêuticas	
Medicamentos utilizados, mediana (intervalo interquartil)	6 (4-7)
Código ATC utilizados, mediana (intervalo interquartil)	3 (2-4)
Códigos ATC mais utilizados	
Sistema cardiovascular (C), n (%)	159 (94,6)
Trato alimentar e metabolismo (A), n (%)	100 (59,5)
Sistema nervoso (N), n (%)	52 (30,9)
Sangue e órgãos formadores de sangue (B), n (%)	51 (30,3)
Sistema músculo-esquelético (M), n (%)	49 (29,2)
Medicamentos mais utilizados	
Hidroclorotiazida, n (%)	117 (69,6)
Enalapril, n (%)	117 (69,6)
Anlodipino, n (%)	115 (68,4)
Metformina, n (%)	97 (57,7)
Losartana, n (%)	96 (57,1)
Gliclazida, n (%)	89 (52,9)
Atenolol, n (%)	89 (52,9)
Carvedilol, n (%)	89 (52,9)
Clonidina, n (%)	74 (50,6)
Atorvastatina, n (%)	72 (42,8)

No total, a incidência de RAM relacionadas a interações medicamentosas foi de 3,6% (n=6). Onde seis pacientes apresentaram uma RAM cada, causada por uma interação entre dois medicamentos. Foram registrados 8 medicamentos envolvidos, formando 4 pares de medicamentos que promoveram interações medicamentosas. Destes, as combinações de Digoxina e Amiodarona, e Bezafibrato e Sinvastatina, foram as mais comuns, causando 2 casos de RAM cada uma (tabela 2). Medicamentos do sistema cardiovascular foram os mais envolvidos em interações medicamentosas, estando presente em todos os casos de RAM registrados, seguidos pelos do sistema sanguíneo e órgãos formadores de sangue.

As manifestações clínicas mais frequentes foram vômito (n=2) e miopatia (n=2), seguidos por sangramento gastrointestinal (n=1) e hipercalemia (n=1). Quanto a gravidade das RAM observadas, com base em uma escala adaptada da gravidade de Hartwig, três foram consideradas de nível 2, sendo necessário alteração no tratamento, e três foram classificadas como nível 4, onde o paciente necessitou de internação hospitalar (tabela 3).

Tabela 2. Reações adversas causadas por interações medicamentosas. N= 6

Interação medicamentosa ^a		Consequência clínica	Idade paciente (número de pacientes)	Número de medicamentos consumidos (número de pacientes)	Índice de comorbidade de Charlson (número de pacientes)	N (%)
Amiodarona e digoxina	e	Vômito	82 (1); 87 (1)	7 (2)	4 (2)	2 (33.3)
Bezafibrato e sinvastatina	e	Miopatia	76 (1); 83 (1)	5 (1); 7 (1)	3 (1); 4 (1)	2 (33.3)
Ácido acetilsalicílico e varfarina		Sangramento gastrointestinal	79 (1)	8 (1)	4 (1)	1 (16.7)
Captopril e espironolactona	e	Hipercalcemia	73 (1)	8 (1)	3 (1)	1 (16.7)
Total						6 (100.0)

^aDrugDigest®, Drugs®, Micromedex® and Medscape® foram utilizadas para identificar potenciais interações medicamentosas.

Tabela 3. Escala adaptada da gravidade de Hartwig e frequência da interação medicamentosa correspondente que causou a reação adversa ao medicamento.

Nível de gravidade	Descrição	Frequência de RAM em cada nível de gravidade; n
1	Uma RAM ocorreu, mas não foi necessária nenhuma mudança no tratamento medicamentoso	0
2	Devido a RAM foi necessária alguma mudança no tratamento medicamentoso com alteração na dose, suspensão do medicamento ou outra mudança. Não foi necessário a administração de antídoto ou outro tratamento. Não aumentou a duração da hospitalização.	3
3	Devido a RAM foi necessária alguma mudança no tratamento medicamentoso com alteração na dose, suspensão do medicamento, administração de antídoto ou outro tratamento. Não aumentou a duração da hospitalização.	0
4	Qualquer RAM do nível 3 que aumentou a duração da hospitalização (em pelo menos 1 dia) ou a RAM foi a causa da admissão hospitalar.	3
5	Qualquer RAM do nível 4 em que foi necessário cuidados médicos intensivos.	0
6	A RAM causou um dano permanente para o paciente.	0
7a	A RAM foi indiretamente relacionada a morte do paciente.	0
7b	A RAM foi diretamente relacionada a morte do paciente.	0

RAM: reação adversa a medicamentos.

DISCUSSÃO

Medicamentos do sistema cardiovascular foram os mais consumidos pela população do estudo, sendo também os medicamentos mais envolvidos em

interações medicamentosas que levaram ao surgimento de alguma RAM. Dentre as RAM observadas no estudo, três casos levaram a necessidade de mudanças no tratamento medicamentoso, e outros três casos levaram a internação do paciente, evidenciando assim o risco que uma interação medicamentosa promove, principalmente na população idosa. A quantidade de medicamentos consumidos entre os pacientes do estudo foi considerada alta, onde cada paciente utilizava no mínimo 4 medicamentos diferentes, caracterizando uma polifarmácia. Além disso, o índice de comorbidade de Charlson se encontrava elevado na maioria dos pacientes, uma vez considerando a idade avançada e as condições crônicas apresentadas, indicando a fragilidade da população idosa e a necessidade de acompanhamento regular de sua saúde.

Dentre os medicamentos envolvidos nas interações medicamentosas registradas no estudo, 4 não são recomendados para idosos pelo Critério de Beers, sendo eles a Amiodarona, Digoxina, Ácido Acetilsalicílico e a Varfarina (By The 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel, 2023), e a combinação de um inibidor da enzima conversora de angiotensina (iECA) e um diurético poupador de potássio, como no caso de captopril administrado com a espironolactona, também não é indicada para essa população, apresentando risco de hipercalemia (Domingues; De Azevedo, 2022). A exposição dos idosos a problemas de prescrição tem relação com a multimorbidade apresentada por essa população, onde os médicos acabam seguindo diretrizes que tem por fundamento uma única doença, o que promove casos de RAM, interações medicamentosas e interações entre medicamentos e doenças (Mortazavi *et al*, 2016). Dados obtidos no estudo indicaram a necessidade de protocolos que garantam a segurança de prescrições para idosos e ressaltou a importância do acompanhamento destes pacientes por profissionais capacitados que possam analisar e intervir em casos de prescrições que possam levar a riscos à saúde do paciente.

São escassos os estudos que se propõem a analisar a ocorrência de RAM derivadas de interações medicamentosas e que tenham por população estudada indivíduos mais velhos em ambiente ambulatorial. Um estudo anterior, realizado no Brasil entre 2010 e 2011, observou que a incidência de RAM promovidas por interações medicamentosas foi de 6,5% em uma população de 433 pacientes

geriátricos ambulatoriais. Foram achados, no total, 30 casos de RAM onde os principais medicamentos envolvidos foram as combinações de Ácido Acetilsalicílico com Varfarina e, Captopril com Espironolactona, dentre outros (Obreli-Neto *et al*, 2012). Um estudo realizado na Irlanda, durante os anos de 2016 a 2017, analisou que 316 pacientes foram expostos a pelo menos uma interação medicamentosa potencialmente clinicamente importante na admissão hospitalar, sendo registradas 361 interações medicamentosas únicas. O estudo relatou que 310 pacientes foram potencialmente expostos a pelo menos uma interação medicamentosa que necessitou de ajuste de dose ou monitoramento rigoroso, e 41 pacientes foram expostos a uma combinação de medicamentos que apresentava risco de vida ou era considerada contraindicada. As combinações de medicamentos mais comuns foram Aspirina com Varfarina e Bisoprolol com Lidocaína (Hughes *et al*, 2024).

Outro estudo, de 2019, avaliou a ocorrência de RAM promovidas por interações medicamentosas e polifarmácia em pacientes ambulatoriais e hospitalizados maiores de 15 anos. Durante o estudo, concluíram que pacientes acima de 66 anos tem maior incidência de RAM do que comparado as demais faixas etárias, tanto hospitalizados quanto em ambiente ambulatorial (Nagireddi *et al*, 2019). Embora seja possível observar uma grande variação nos números de casos de RAM nos estudos apresentados, é notório a alta incidência de interações medicamentosas com potencial de levar ao desenvolvimento de uma RAM, além disso, evidencia-se o grande número de prescrições feitas a idosos que contém combinações de medicamentos considerados contraindicados para essa população por serem capazes de promover casos de RAM, interações medicamentosas e interações com outras patologias apresentadas pelo pacientes.

Segundo Steinman (2007, *apud* Cole, 2023), encontrar o equilíbrio entre tratar as doenças dos pacientes, evitando prejuízos derivados do uso de medicamentos, representa um grande desafio para os profissionais de saúde na prática clínica. Esse desafio se torna ainda maior em pacientes geriátricos que, além das múltiplas comorbidades que levam a polifarmácia somado ao sistema fisiológico debilitado, ainda são submetidos muitas vezes a prescrições que apresentam risco a sua saúde. Sendo assim, o farmacêutico como profissional

responsável pelo uso racional e seguro de medicamentos tem um papel fundamental no acompanhamento desses pacientes, verificando prescrições, observando possíveis casos de interações medicamentosas e surgimento de RAM. Levantamentos de dados acerca da incidência e características relacionadas a RAM e interações medicamentosas são essenciais para auxiliar na compreensão do tema e de suas consequências, levando a criação de práticas e políticas preventivas (Obreli-Neto *et al*, 2012). A realização frequente de estudos com essa temática permite o acompanhamento e conscientização sobre problemas relacionados a medicamentos para idosos, permitindo também analisar a eficácia de medidas preventivas que possam vir a serem aplicadas.

CONCLUSÃO

O estudo permitiu observar a incidência e fatores de risco de RAM ocasionadas por interações medicamentosas em idosos, demonstrando as consequências de prescrições inadequadas para essa população, cujo sistema debilitado e as múltiplas morbidades os tornam mais sensíveis a essas consequências, sendo necessário acompanhamento farmacoterapêutico individualizado da população idosa, para prevenir, identificar precoce, e realizar o manejo apropriado das interações medicamentosas. Foi constatado que os medicamentos envolvidos nos casos de RAM são comumente receitados e podem levar a necessidade de alterações no tratamento e internações hospitalares.

REFERÊNCIAS

- BŁESZYŃSKA, E. *et al*. Pharmacological Interactions in the Elderly. **Medicina**, [s. l.], 28 jun. 2020 DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/medicina56070320>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1648-9144/56/7/320>. Acesso em: 20 dez. 2024.
- BY THE 2023 AMERICAN GERIATRICS SOCIETY BEERS CRITERIA UPDATE EXPERT PANEL. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. **Journal Of The American Geriatrics Society**, [S.L.], v. 71, n. 7, p. 2052-2081, 4 maio 2023. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.18372>. Disponível em: <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jgs.18372>. Acesso em: 19 jun. 2025.

COLE, J.A. *et al.* Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [S.L.], v. 2023, n. 10, 11 out. 2023. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd008165.pub5>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10565901/#abstract1>. Acesso em: 23 ago. 2025.

DAVIES, E.C. *et al.* Adverse drug reactions in hospital in-patients: a pilot study. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, Oxford, v.31, n.4, 335-341, 2006.

DOMINGUES, A.; DE AZEVEDO, P. Utilização de medicação potencialmente inapropriada em idosos. In: USF Hygeia. **MGFamiliar**. [S.l.]. 9 jan. 2022. Disponível em: https://www.mgfamiliar.net/wp-content/uploads/Crite%CC%81rios_de_Beers.pdf. Acesso em: 19 jun. 2025.

DRUG DIGEST. **Check interactions**. Disponível em: <http://www.drugdigest.org/wps/portal/ddigest>. Acesso em: 20 fev. 2024.

DRUGS. **Drug interaction checker**. Disponível em: http://www.drugd.com/drug_interactions.html. Acesso em: 20 fev. 2024.

FIGUEIREDO, G.N. *et al.* Polypharmacy use by the elderly: drug interactions and adverse reactions. **Contribuciones a Las Ciencias Sociales**, São José dos Pinhais, ed. 17, ano 2024, p. 1-11, Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/380411877_Uso_de_polifarmacia_por_idosos_interacoes_e_reacoes_adversas_no_uso_de_medicamentos. Acesso em: 20 dez. 2024.

HARTWIG, S.C.; SIEGEL, J.; SCHNEIDER, P.J. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. **American Journal of Hospital Pharmacy**, Bethesda, v.49, n.9, p.2229-2232, 1992.

HUGHES *et al.* Drug–drug interactions and the risk of adverse drug reaction-related hospital admissions in the older population. **Br J Clin Pharmacol**. 2024; 90 (4): 959 - 975. DOI: 10.1111/bcp.15970. Disponível em: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.15970>. Acesso em 10 dez. 2024.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo Brasileiro de 2022**. Rio de Janeiro: IBGE, 2022.

KARCH, F.E.; LASAGNA, L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, Saint Louis, v.21, n.3, p.247-254, 1977.

KHESHTI, R.; AALIPOUR, M.; NAMAZI, S. A comparison of five common drug-drug interaction software progRAM regarding accuracy and comprehensiveness. **Journal of Research in Pharmacy Practice**, Mumbai, v.5, n.4, p.257-263, 2016.

KRAMER, M.S., *et al.* An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description, and instructions for use. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v.242, n.7, p.623-632, 1979.

MEDSCAPE. **Drug information**. Disponível em:
<http://www.medscape.com/druginfo/druginterchecker>. Acesso em: 20 fev. 2024.

MORTAZAVI, S.S; *et al.* Defining polypharmacy in the elderly: a systematic review protocol. **Bmj Open**, [S.L.], v. 6, n. 3, mar. 2016. BMJ.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010989>. Disponível em:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4809106/>. Acesso em: 23 ago. 2025.

NAGIREDDI. *et al.* Prevalence and causality assessment of adverse drug reactions; clinical consequences of drug interactions and polypharmacy in patients presenting to a secondary care hospital. **International Journal of Research in Pharmacology & Pharmacotherapeutics**, [s. l.], v. 8, n. 2, p. 154-168, 2019. 2278-2656. Disponível em:
https://www.researchgate.net/publication/333968612_Prevalence_and_causality_assessment_of_adverse_drug_reactions_clinical_consequences_of_drug_interactions_and_polypharmacy_in_patients_presenting_to_a_secondary_care_hospital. Acesso em: 10 dez. 2024.

NARANJO, C.A. *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, Saint Louis, v.30, n.2, p.239-245, 1981.

OBRELI-NETO, P.R. *et al.* Adverse drug reactions caused by drug–drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. **Eur J Clin Pharmacol**, [s. l.], 2012. 68:1667–1676. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1309-3>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-012-1309-3>. Acesso em: 3 dez. 2024.

World Health Organization - WHO. The IMPORTANCE of PHARMACOVIGILANCE: Safety Monitoring of medicinal products. Reino Unido: **Centre for International Drug Monitoring**. 2002. 52 p. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42493/a75646.pdf>. Acesso em: 12 mai. 2025.