

Interações medicamentosas e reações adversas a medicamentos em polifarmácia em idosos: uma revisão integrativa¹

Maria Cristina Soares Rodrigues²

Cesar de Oliveira³

Objetivo: identificar e sintetizar estudos que examinam as interações medicamentosas (IM) e reações adversas a medicamentos (RAM) em idosos polimedicados. Métodos: revisão integrativa de estudos publicados de janeiro de 2008 a dezembro de 2013, de acordo com critérios de inclusão e exclusão, nas bases de dados eletrônicas MEDLINE e EMBASE. Resultados: foram analisados 47 estudos de texto completo, incluindo 14,624,492 idosos (≥ 60 anos): 24 (51,1%) sobre RAM, 14 (29,8%) sobre IM e 9 estudos (19,1%) que investigaram tanto IM como RAM. Encontramos uma variedade de desenhos metodológicos. Os estudos revisados reforçaram que a polifarmácia é um processo multifatorial, e os preditores e a prescrição inadequada estão associados a resultados negativos de saúde, como aumento da frequência e tipos de RAM e IM envolvendo diferentes classes de drogas, além disso, alguns estudos mostram as intervenções mais bem-sucedidas para otimizar a prescrição. Conclusões: IM e RAM entre idosos continuam a ser um problema significativo no mundo todo. Os resultados dos estudos incluídos nesta revisão integrativa, adicionado às revisões anteriores, podem contribuir para a melhoria das práticas avançadas de enfermagem geriátrica, para promover a segurança dos pacientes idosos em polifarmácia. No entanto, são necessárias mais pesquisas para elucidar lacunas.

Descritores: Idoso; Polimedicção; Prática Clínica Baseada em Evidências; Revisão.

¹ Apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil, processo nº BEX 4259/13-0.

² PhD, Professor Associado, Departamento de Enfermagem, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil. Bolsista da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil.

³ Pesquisador, Department Epidemiology and Public Health, University College London, Londres, Reino Unido.

Como citar este artigo

Rodrigues MCS, Oliveira C. Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2016;24:e2800. [Access]; Available in: . DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.1316.2800>. dia mês ano
URL

Introdução

O mundo está à beira de um marco na evolução demográfica. Nos próximos cinco anos, o número de pessoas com 65 anos ou mais serão mais numerosas que as crianças com menos de 5 anos de idade. Impulsionada pela queda das taxas de fertilidade e o aumento considerável da expectativa de vida, o envelhecimento da população vai continuar e mesmo acelerar. O número de pessoas com 65 anos ou mais está projetado para crescer a partir de uma estimativa de 524 milhões em 2010 para quase 1,5 bilhão em 2050, com a maior parte do aumento nos países em desenvolvimento⁽¹⁾.

Envelhecimento, um dos fenômenos biológicos mais complexos, é um processo multifacetado em que ocorrem várias mudanças fisiológicas, tanto a nível dos tecidos como no organismo todo, ocorrendo em cascata, especialmente na pós-reprodução⁽²⁾. As mudanças que caracterizam o envelhecimento incluem: mudanças na composição bioquímica dos tecidos; diminuição progressiva da capacidade fisiológica; reduzida capacidade de se adaptar a estímulos; aumento da susceptibilidade e vulnerabilidade a doenças e aumento do risco de morte⁽³⁾.

As doenças crônicas relacionadas com a idade, como dislipidemia, hipertensão, diabetes, depressão, geralmente requerem o uso de múltiplas drogas, uma condição conhecida como polifarmácia. Isto refere à utilização de vários medicamentos e/ou mais medicamentos do que os clinicamente indicados. Estima-se que mais de 40% dos adultos com 65 anos ou mais usam 5 ou mais medicamentos, e 12% usam 10 ou mais medicamentos diferentes⁽⁴⁾. No entanto, a magnitude do problema entre os idosos ainda é pouco conhecido na maioria dos países.

É bem conhecido na literatura que a polifarmácia aumenta a utilização inadequada de drogas, conduzindo à subutilização de medicamentos essenciais para o controle apropriado das condições prevalentes nos idosos. Além disso, cria-se uma barreira à adesão ao tratamento na medida em que há esquemas terapêuticos complexos, permitindo a ocorrência de erros de medicação, interações medicamentosas, reações adversas e má qualidade de vida. Ela aumenta a morbidade, mortalidade e complexidade da atenção. A polifarmácia também impõe uma carga financeira enorme para os idosos e o sistema de saúde⁽⁵⁾.

Além disso, deve-se atentar para o fato de que o corpo dos idosos apresenta mudanças em suas funções fisiológicas que podem levar a uma farmacocinética diferenciada e a uma maior sensibilidade, tanto para os efeitos terapêuticos como adversos das drogas⁽⁵⁾.

A farmacocinética, a farmacodinâmica e os resultados clínicos são afetados por uma série de fatores específicos do paciente, incluindo idade, sexo, etnia, genética, processos de doença, polifarmácia, dose e frequência da droga, fatores sociais, e muitos outros fatores⁽⁶⁾.

O cenário acima destaca que o envelhecimento da população é um fenômeno mundial e que a prática da polifarmácia é perigosa para os pacientes, em especial para os idosos, porque favorece o surgimento de interações medicamentosas (IM), reações adversas a medicamentos (RAM), efeitos colaterais, hospitalizações mais longas, doenças iatrogênicas e também podem conduzir a complicações que induzem à morte do paciente. Assim, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão integrativa mais ampla que visa identificar e sintetizar estudos que examinam as IM e RAM em idosos polimedicados.

Métodos

As etapas desta revisão integrativa incluem: identificação do problema formulando a pergunta apropriada a ser investigada; busca bibliográfica selecionando artigos de acordo com critérios pré-determinados; avaliação dos dados extraído dados de cada resumo dos resultados do estudo; análise de dados e apresentação dos resultados⁽⁷⁾. A seguir descrevem-se as etapas da revisão integrativa para este estudo.

Para elaborar a questão norteadora foi aplicada a estratégia PICO definindo a população "idosos", a intervenção "uso de múltiplos medicamentos/polifarmácia" e desfecho "ocorrência de interações medicamentosas e reações adversas a medicamentos". Assim, a questão central desta revisão integrativa foi: Qual é a evidência científica disponível que demonstra a ocorrência de interações medicamentosas e reações adversas a medicamentos em idosos (ou seja, ≥ 60 anos de idade) polimedicados?

Para a seleção dos artigos, foram elegíveis estudos publicados em inglês, espanhol e português, no período entre janeiro de 2008 e dezembro de 2013. O período de tempo foi baseado na existência de duas avaliações anteriores da literatura. Uma delas, investigou os estudos observacionais que examinaram a epidemiologia da polifarmácia, revisando estudos randomizados controlados publicados nas últimas 2 décadas (de 1986 a Junho de 2007) desenhados para a redução da polifarmácia em idosos⁽⁸⁾; e, outra revisão que analisou o corpo de literatura que se refere à polifarmácia em indivíduos com 60 anos ou mais, entre janeiro de 1991 e outubro de 2003, para (a) determinar a definição de polifarmácia dos prestadores de cuidados primários, (b) explorar como a polifarmácia era avaliada

na atenção primária, e (c) buscar intervenções testadas que abordam a polifarmácia⁽⁹⁾.

Adicionalmente, foram selecionados estudos obtidos a partir de fontes primárias, representados por artigos científicos originais, pesquisas que mostraram dados sobre a ocorrência de IM e RAM em idosos (≥ 60 anos de idade), do sexo feminino e masculino, que recebiam múltiplos medicamentos (polifarmácia). Foram excluídos desta revisão: artigos sobre interações droga-doença, medicamento-alimento, droga-álcool e estado nutricional-medicamento, resumos, artigos de estudo de caso, notícias, comentários, reflexões, artigos de revisão sistemáticos, atualizações clínicas, opinião de especialistas, estudos envolvendo concomitantemente crianças (nascimento - 18 anos), adultos (≥ 19 anos), de meia idade (≥ 45 anos) e idosos (≥ 60 anos), pesquisas de abordagem qualitativa, editoriais, consensos, protocolos de estudo, orientações clínicas, revisões, comunicações curtas, monografias, estudos teóricos e estudos de avaliação econômica e artigos publicados antes de 2008.

As seguintes bases de dados bibliográficas foram pesquisadas: International Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) via PubMed e EMBASE. Nestas bases de dados foram utilizados Medical Subject Heading Terms (MeSH) e termos *Emtree*. Os principais descritores adotados na estratégia de pesquisa para estudos primários foram: idosos, polifarmácia, interações medicamentosas, reações

adversas a medicamentos e idade, combinados usando os operadores booleanos AND e OR.

Depois da busca, todos os artigos foram filtrados pela leitura de seu título, resumo e, quando necessário, pela leitura breve do conteúdo, identificando assim os artigos que potencialmente abordavam o tema. Os artigos selecionados foram analisados inicialmente e, numa segunda fase, eles foram lidos em mais detalhe em relação ao respectivo conteúdo. Finalmente, os artigos selecionados tiveram seus dados sintetizados. Para resumir os dados dos artigos selecionados e com o objetivo de garantir que toda a informação relevante fosse extraída, foi aplicado para cada estudo um instrumento validado por Ganong⁽¹⁰⁾.

A fim de determinar a relevância dos artigos capturados nas bases de dados pesquisadas, dois examinadores realizaram a síntese dos dados de interesse de forma independente, seguida pela análise temática dos artigos. Cada item sintetizado/registrado no instrumento foi arquivado em Microsoft Word[®] de 2007, gerando um banco de dados. Todas as divergências foram resolvidas por discussão.

Os resultados e análise de dados são apresentados sob a forma descritiva.

Resultados

Um total de 409 referências foi identificado e delas, 47 incluídas para a análise final. Para detalhes, ver o diagrama de fluxo (Figura 1).

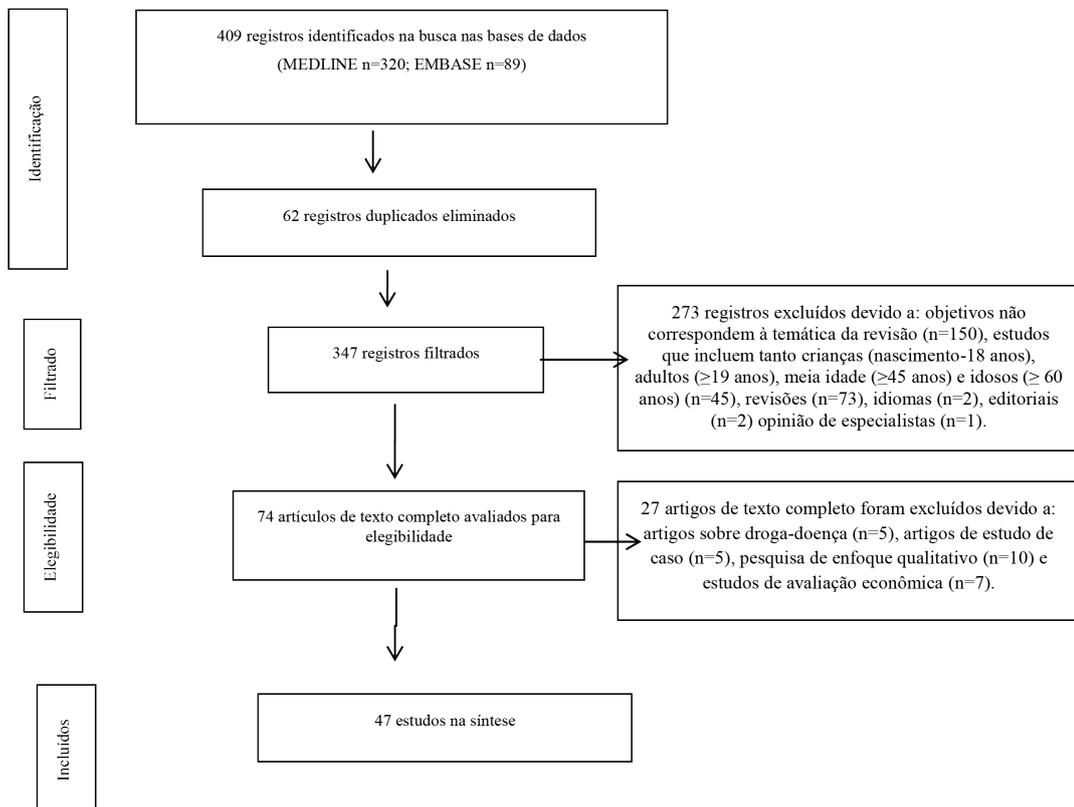


Figura 1 – Diagrama de fluxo dos artigos filtrados, avaliados para elegibilidade, incluídos e excluídos, Londres, Reino Unido, 2013

Os artigos analisados eram de diferentes países: 9 (19,1%) dos Estados Unidos, 7 (14,9%) do Canadá, 6 (12,8%) do Brasil, 4 (8,5%) da Irlanda, 3 (6,4%, respectivamente) da Bélgica e a Índia, 2 (4,3%, respectivamente) da Austrália, Croácia, Espanha, Noruega e 1 (2,1%, respectivamente) proveniente da França, Indonésia, Holanda, Singapura, Suíça, Suécia, Taiwan. Em relação ao idioma, 46 (97,9%) artigos foram escritos em inglês e apenas um (2,1%) em espanhol. Foram incluídos estudos descritivos e analíticos: transversais (n = 9; 19,1%), seguido

por estudos de coorte (n = 7; 14,9%), caso-controle aninhado (n = 6; 12,8%) e prospectivo e prospectivo observacional (n = 5; 10,6%, respectivamente), entre outros. Considerando todos os 47 artigos analisados, um total de 14,624,492 adultos idosos (≥ 60 anos) foram incluídos, predominantemente de hospitais (n = 22 artigos; 45,8%). Em relação à autoria das publicações, 31 (66,0%) são de pesquisadores multidisciplinares, 8 (17,0%) de farmacêuticos, 7 (14,9%) de médicos e 1 (2,1%) de dentistas.

Fonte	Lugar de realização	Desenho	Propósito	Média de Idade da amostra (IIQ ou DP ¹)
Gallagher and O'Mohony Irlanda, 2008 ⁽¹¹⁾	Hospital de ensino universitário	Estudo prospectivo	Comparar o desempenho de ferramenta de seleção de Prescrições Potencialmente Inapropriadas para Pessoas Idosas com os critérios Beers na detecção de medicamentos potencialmente inapropriados nas RAM relacionadas com pacientes idosos que se apresentam para internações.	n=715 77 anos (IIQ: 72-82)
Gallagher et al. Irlanda, 2008 ⁽¹²⁾	Hospital de ensino universitário	Estudo prospectivo observacional	Determinar a prevalência de prescrições potencialmente inapropriadas (usando critérios de Beers) em uma população não selecionada de residentes na comunidade com idades entre 65 anos ou mais, que requerem admissão a um hospital geral de agudos.	n=597 77 anos (DP: 7)
Zhang et al. Austrália, 2009 ⁽¹³⁾	Todos os hospitais públicos e privados na Austrália Ocidental	Estudo de coorte retrospectivo com base populacional	Identificar os fatores que predizem a admissão repetida no hospital por RAM em idosos.	n=28,548 residentes de ≥ 60 anos
Juurink et al. Canadá, 2009 ⁽¹⁴⁾	Residentes de Ontario, com alta hospitalar entre 1º de abril de 2002 e 31 de dezembro de 2017	Estudo caso-controle aninhado com base populacional	Caracterizar se o uso concomitante de um inibidor da bomba de prótons com clopidogrel foi associado com resultados adversos entre os pacientes idosos pós-alta hospitalar após o infarto agudo do miocárdio.	n=734 casos n=2,057 controles 77 anos (IIQ: 72-83)
Rassen et al. U.S, 2009 ⁽¹⁵⁾	Dados coletados de pacientes associados a três grandes seguros de saúde na Columbia Britânica, Pensilvânia e Nova Jersey	Estudo retrospectivo	Examinar os resultados adversos em pacientes que tomam clopidogrel, que foram tratados concomitantemente com inibidores da bomba de prótons contra aqueles que tomam somente clopidogrel. As variáveis estudadas foram a hospitalização, infarto do miocárdio, revascularização e morte.	n=18,565 (total) Columbia Britânica 74 anos (variação: 65-100) Pensilvânia 78 anos (variação: 65-104) Nova Jersey 78 anos (variação: 65-101)
Miquel et al. Espanha, 2010 ⁽¹⁶⁾	Três tipos de estabelecimentos de saúde em Madri: uma avaliação num hospital geriátrico, ambulatórios de atenção primária do Serviço Nacional de Saúde e uma casa de cuidados de enfermagem privada	Estudo transversal	Comparar o desempenho de dois instrumentos diferentes, ou seja, critérios de Beers e ferramenta de seleção de prescrições potencialmente inapropriadas para pessoas idosas/Screening de Idosos para alertar o médico para o adequado tratamento indicado na detecção de fármacos potencialmente inapropriados e omissão de prescrição de medicamentos apropriados em idosos atendidos em três tipos de estabelecimentos diferentes.	n=150 81.6 (DP: 6.3) Atenção primária (n=50; 78.8 \pm 5.3) Clínica Geriátrica (n=50; 81.5 \pm 7.6) Casa de cuidados de enfermagem (n=50; 84.5 \pm 7.6)

(a Figura 2 continua na próxima página)

Fonte	Lugar de realização	Desenho	Propósito	Média de Idade da amostra (IIQ* ou DP*)
Weir et al. Canadá, 2010 ⁽¹⁷⁾	Residentes de Ontario	Dois estudos caso-controle aninhados	Examinar a associação entre hospitalização por hipercaliemia e o uso de antibióticos trimetoprim/sulfametoxazol em idosos recebendo betabloqueadores.	n=189 casos n=641 controles 80 anos (73-84 casos) (74-84 controles)
Kelly et al. Canadá, 2010 ⁽¹⁸⁾	Residentes de Ontario	Estudo de coorte com base populacional	Caracterizar se alguns antidepressivos inibidores da recaptção da serotonina reduzem a eficácia do tamoxifeno, inibindo a sua bioativação pelo citocromo P450 2D6.	n=7,489 74 anos (IIQ: 70-79)
Somers et al. Austrália, 2010 ⁽¹⁹⁾	Residentes com demência de um estabelecimento residencial para cuidado de idosos	Não informado	Descrever os padrões de prescrição para uma amostra de idosos com demência que vivem em residenciais de cuidados a idosos, incluindo: número de medicamentos prescritos; extensão do uso psicofarmacológicos; uso de medicamentos potencialmente inapropriados; interações medicamentosas; carga anticolinérgica.	n=351 85,24 anos (SD: 7,87)
Harugeri et al. Índia, 2010 ⁽²⁰⁾	Enfermarias de Medicina em dois hospitais de ensino	Estudo prospectivo observacional	Determinar a prevalência e os preditores de uso de medicamentos potencialmente inapropriados e avaliar a relação entre uso de medicamentos potencialmente inapropriados e RAM nos idosos hospitalizados.	n=814 66 anos (variação: 60-95)
Bacic-Vrca et al. Croácia, 2010 ⁽²¹⁾	Três farmácias comunitárias	Estudo prospectivo	Avaliar a incidência e o tipo de potencial, clinicamente significativa IM em pacientes idosos com hipertensão arterial.	n=265 73 anos (variação: 65-95)
Rahmawati et al. Indonésia, 2010 ⁽²²⁾	Hospital privado de Yogyakarta	Estudo retrospectivo observacional descritivo	Determinar a ocorrência de IM e a associação entre o número de medicamentos utilizados por dia durante a internação com o número de potenciais IMs.	n=100 75.1 anos (DP: 5.8)
Wright et al. Canadá, 2011 ⁽²³⁾	Residentes de Ontario	Estudo caso-cruzado aninhado, com base populacional	Caracterizar as consequências clínicas de uso de macrolídeo entre pacientes que utilizam um bloqueador dos canais de cálcio.	n=7,100 77 anos (IIQ: 72-83)
Steinman et al. Estados Unidos, 2011 ⁽²⁴⁾	Centro Médico de assuntos para Veteranos	Estudo prospectivo de coorte	Determinar se as condições geriátricas e o comprometimento funcional são fatores de risco independentes para RAMs.	n=377 74.2 anos (DP: 5.5)
Steinman et al. Estados Unidos, 2011 ⁽²⁵⁾	Pacientes admitidos em enfermarias médicas ou cirúrgicas no Centro Médico 11 de Assuntos para Veteranos	Não informado	Testar a associação entre as condições geriátricas e RAM usando dados sobre pacientes ambulatoriais idosos vulneráveis do estudo de Avaliação Geriátrica e Gestão (GEM) de Drogas dos Assuntos para Veteranos.	n=808 74 anos (DP: 6)
Santos et al. Brasil, 2011 ⁽²⁶⁾	Hospital da Fundação de Assistencial da Paraíba, Campina Grande	Estudo transversal descritivo	Estudar o consumo de medicamentos, observando as possíveis RAM, IM e a presença de medicamentos de alto risco prescritos para pacientes idosos hospitalizados.	n=65 72.47 anos (DP: 8.37)

(a Figura 2 continua na próxima página)

Fonte	Lugar de realização	Desenho	Propósito	Média de Idade da amostra (IIQ* ou DP*)
Mendes-Netto et al. Brasil, 2011 ⁽²⁷⁾	Unidade de Saúde da Família, Aracajú, Brasil.	Estudo piloto transversal	Avaliar a IM em idosos.	n=34 (28 mulheres) Idosos em idades variando entre 60-84 (48,57%); 60 - 69 (40%); 70 - 79 (79%), e 80 - 84 (11,42%)
Antoniou et al. Canadá, 2011 ⁽²⁸⁾	Residentes de Ontario	Estudo caso-controle aninhado com base populacional	Caracterizar o risco de admissão ao hospital para hipercaliemia em pacientes idosos tratados com trimetoprim/sulfametoxazol em combinação com espironolactona.	n=1,031 (248 casos e 783 controles) Casos: 82 anos (IIQ: 75-87) Controles: 81 anos (IIQ: 75-87)
Varallo et al. Brasil, 2011 ⁽²⁹⁾	Enfermaria de Medicina Interna, hospital público de ensino	Estudo transversal descritivo	Estimar a prevalência de idosos que tinham usado medicamentos potencialmente inapropriados antes de ser admitidos no hospital e identificar os fatores de risco e as hospitalizações relacionadas com as RAM decorrentes de medicamentos potencialmente inapropriados.	n=60 Pacientes ≥60 anos
Gallagher et al. Irlanda, 2011 ⁽³⁰⁾	Hospital universitário de Cork, hospital público de 800 leitos, estabelecimento médico terciário no sul da Irlanda, que atende população urbana e rural	Estudo randomizado controlado	Testar a hipótese de que a triagem de medicamentos de pacientes idosos contra a ferramenta de seleção de prescrições potencialmente inapropriadas para pessoas idosas/Screening de Idosos para alertar o médico para o adequado tratamento indicado na detecção de fármacos potencialmente inapropriados e omissão de prescrição de medicamentos apropriados em idosos, e fornecer as recomendações resultantes para a equipe médica que atende, levaria a melhorias significativas e sustentadas na prescrição adequada, em comparação com os cuidados habituais de farmacêuticos hospitalares.	n=382 (192 controles e 190 intervenções) Controle: 77 anos (IIQ:71-81.75) Intervenção: 74.5 (IIQ:71-80)
Hanlon et al. Estados Unidos, 2011 ⁽³¹⁾	133 pacientes de Centros de Comunidades de Moradia de Assuntos de Veteranos	Estudo longitudinal	Examinar a prevalência e os fatores, correspondentes ao paciente e ao lugar, que estão associados com potencial subutilização, uso excessivo e uso inadequado de antidepressivos.	n=3,692 65 anos ou mais
Skaar and O'Connor Estados Unidos, 2011 ⁽³²⁾	Beneficiários de Medicare moradores de comunidades, com uma visita ao dentista em 2006.	Pesquisa de beneficiários atualizados de Medicare	Identificar medicamentos com potencial de interações graves e estimar seu uso prevalente entre idosos que visitam ao dentista.	n=14,361,198 (estimados) ≥65 anos ou mais
Venturini et al. Brasil, 2011 ⁽³³⁾	Instituto de Geriatria e Gerontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul	Estudo transversal observacional	Analisar as interações farmacológicas entre os medicamentos tomados por pacientes idosos e suas diferenças de idade e sexo numa população de Porto Alegre, Brasil.	n=438 duas faixas etárias analisadas: □80 e ≥80 anos
Antoniou et al. Canadá, 2011 ⁽³⁴⁾	Residentes de Ontario	Estudo caso-controle aninhado com base populacional	Estudar o risco de toxicidade da fenitoína depois da prescrição de trimetoprim/sulfametoxazol entre idosos que recebem fenitoína.	n=3,944 (796 casos e 3,148 controles) Casos: 75 anos (IIQ:70-80) Controles: 74 anos (IIQ: 70-80)

(a Figura 2 continua na próxima página)

Fonte	Lugar de realização	Desenho	Propósito	Média de Idade da amostra (IIQ* ou DP*)
Budnitz et al. Estados Unidos, 2011 ⁽³⁵⁾	Sistema de Vigilância eletrônica de Danos – Projeto cooperativo de vigilância de eventos adversos relacionados a medicamentos	Caso de Vigilância	Estimar a frequência e as taxas de hospitalização após visitas ao departamento de emergência para RAM em idosos, para avaliar a contribuição de medicamentos específicos, incluindo aqueles identificados como de alto risco ou potencialmente inapropriados por medidas nacionais de qualidade.	n=5,077 ≥65 anos ou mais
Coupland et al. Reino Unido, 2011 ⁽³⁶⁾	570 consultórios de medicina geral no Reino Unido que proporcionam dados para a base de dados de atenção primária QResearch	Estudo de coorte	Investigar a associação entre o tratamento com antidepressivos e risco de vários efeitos adversos potenciais em pessoas idosas com depressão e examinar os riscos por classe de antidepressivo, tempo de uso e dose.	n=60,746 75 anos (DP: 7.6)
Chan et al. Taiwan, 2012 ⁽³⁷⁾	Pacientes da Clínica de Revisão para Segurança de Medicação	Estudo de intervenção	Relatório sobre problemas relacionados com medicamentos de referência, assim como os correlatos de ter pelo menos um problema relacionado com medicamentos nesta população.	n=193 76.2 anos (DP: 6.2)
Baillargeon et al. Estados Unidos, 2012 ⁽³⁸⁾	Amostra nacional de beneficiários da parte D do Medicare	Estudo caso-controlado aninhado	Examinar o risco de sangramento associado com a exposição a todos os agentes antibióticos combinados, bem como vários agentes antibióticos específicos em uma coorte de pacientes idosos usando varfarina.	n=38,762 ≥65 anos
O'Connor et al. Irlanda, 2012 ⁽³⁹⁾	Hospital universitário de ensino com 810 leitos	Estudo prospectivo	Examine o escore de risco GerontoNet RAM em termos de sua aplicabilidade clínica, e sua capacidade de prever RAMs em pacientes idosos hospitalizados, quando comparado com estimativas de especialistas; e, identificar outras variáveis que influenciariam a presença de RAMs.	n=513 77 anos (IIQ: 72-82)
Somers et al. Bélgica, 2012 ⁽⁴⁰⁾	Enfermaria Geriátrica do Hospital Universitário de Ghent	Estudo retrospectivo, observacional monocêntrico	Avaliar a aplicabilidade de uma versão adaptada do Índice de Adequação da Medicação em pacientes geriátricos hospitalizados, no momento da admissão.	n=50 83.0 anos (DP: 6.2)
Bakken et al. Noruega, 2012 ⁽⁴¹⁾	Unidade Casa de cuidado intermediário de enfermagem e enfermarias do hospital	Estudo Observacional	Identificar inadequada prescrição entre os pacientes idosos durante a admissão e à alta de uma casa de cuidado intermediário de enfermagem e uma enfermaria do hospital, e comparar as alterações dentro e entre esses grupos durante sua permanência.	n=290 84.7 anos (DP: 6.2)
Romana et al. Índia, 2012 ⁽⁴²⁾	Hospital Victoria, parte de Colégio Médico e Instituto de Pesquisa de Bangalore	Estudo prospectivo observacional baseado em hospital	Identificar as RAMs que ocorrem nos idosos devido à polifarmácia e também avaliar a racionalidade da prescrição com base em critérios da Organização Mundial de Saúde e os critérios de Beers.	n=100 66% pacientes (60-69 anos), 24% (70-79 anos), 10% (80-89 anos)
Halvorsen et al. Noruega, 2012 ⁽⁴³⁾	Casas de Enfermagem e serviços de enfermagem domiciliária	Estudo transversal	Examinar e comparar a qualidade da prescrição de medicamentos para idosos nas Casas de Enfermagem e serviços de enfermagem domiciliária.	n=11,254 (Casas de Enfermagem n=2,986) (serviços de enfermagem domiciliária n=8,268)
Mehuys et al. Bélgica, 2012 ⁽⁴⁴⁾	Farmácias Comunitárias (n=86)	Estudo observacional transversal	Examinar: (a) tipos de medicamentos usados e presença de IMs, (b) adesão aos medicamentos, (c) o conhecimento do paciente do propósito de suas drogas e (d) capacidade prática de gestão de drogas.	n=338 Idosos em domicílio usando uma medicação crônica como mínimo

(a Figura 2 continua na próxima página)

Fonte	Lugar de realização	Desenho	Propósito	Média de Idade da amostra (IIQ* ou DP†)
Pincus et al. Canadá, 2012 ⁽⁴⁵⁾	Residentes de Ontario	Estudo caso-controle aninhado com base populacional	Analisar as consequências clínicas da possível IM entre levotiroxina e varfarina.	n=51,225 80 anos (IIQ: 75-86)
Marcum et al. Estados Unidos, 2012 ⁽⁴⁶⁾	Centros Médicos dos Assuntos de Veteranos	Coorte retrospectiva	Descrever a prevalência de hospitalizações não planejadas causadas por RAMs em veteranos idosos, e examinar a associação entre este resultado e polifarmácia, controlando por comorbidades e outras características do paciente.	n=678 76.4 anos
Vila et al. Espanha, 2012 ⁽⁴⁷⁾	Onze farmácias na comunidade de Valencia	Estudo simples cego controlado	Melhorar o uso de benzodiazepínicos nos idosos pela colaboração farmacêutico-médico, e para garantir que sejam eficazes, seguros e sejam utilizados o tempo necessário.	n=314 pacientes 65-74 anos
Obreli-Neto et al. Brasil, 2012 ⁽⁴⁸⁾	Sistema público de atenção primária de saúde na microrregião de Ourinhos, em Brasil	Estudo prospectivo de coorte	Investigar a incidência de IMs relacionadas com RAMs em pacientes idosos que foram atendidos em unidades básicas de saúde em uma região sudeste do Brasil; e, para investigar os possíveis preditores de RAMs relacionadas com IM.	n=443 pacientes expostos (n=28, 80.3 ±7.1 anos) e grupo não exposto (n=405, 65.9 ±3.4 anos)
Obreli-Neto et al. Brasil, 2012 ⁽⁴⁹⁾	Cinco cidades brasileiras localizadas na Microrregião de Ourinhos, estado de São Paulo	Estudo transversal	Investigar a prevalência de potenciais IMs clinicamente importantes em pacientes idosos que utilizam o sistema de cuidados primários de saúde pública no Brasil; e, investigar possíveis preditores de potenciais IMs.	n=12,343 expostos (n=5,855, 63.31 ±3.47 anos) e não expostos (n=6,488, 61.42 ±2.25 anos)
Ramanath and Nedmballi Índia, 2012 ⁽⁵⁰⁾	Departamento de Medicina do Hospital e Centro de pesquisa Adichunchanagiri, B. G. Nagara	Estudo prospectivo observacional	Não informado.	n=163 77,9% 60-70 anos 19,0% 71-80 anos 3,1% 81-90 anos
Bonnet-Zamponi et al. França, 2013 ⁽⁵¹⁾	Seis unidades geriátricas agudas em Paris e subúrbios	Ensaio randomizado aberto, de grupos paralelos, prospectivo	Avaliar o efeito de uma intervenção sobre problemas relacionados com medicamentos (RAM, problemas de adesão, subutilização), taxas de readmissão em idosos.	n=665 (grupo de intervenção n=317 grupo controle n=348) 86.1 ±6.2 anos
Nickel et al. Suíça, 2013 ⁽⁵²⁾	Departamento de Emergência do Hospital Universitário de Basileia	Estudo diagnóstico transversal	Identificar a frequência de problemas relacionados com medicamentos entre os pacientes que se apresentam ao departamento de emergência com queixas não específicas, como fraqueza generalizada, e avaliar classes de drogas responsáveis.	n=633 81 anos (IIQ: 72-87)
Marusic et al. Croácia, 2013 ⁽⁵³⁾	Clínica de Medicina Interna do Hospital Dubrava, Zagreb	Estudo observacional prospectivo	Avaliar a incidência e o tipo de IMs reais que resultam em RAMs ou em efeitos terapêuticos diminuídos em idosos até 30 dias depois da alta de uma clínica de medicina interna.	n=222 72 (IIQ: 65-91)
Bondesson et al. Suécia, 2013 ⁽⁵⁴⁾	Enfermaria de Medicina Interna do Hospital Universitário de Lund	Estudo prospectivo em dois períodos	Examinar o impacto de um novo modelo de atendimento, em que um farmacêutico clínico realiza revisões estruturadas da medicação e uma equipe multiprofissional reúne planos sistemáticos de medicação, sobre o número de problemas não identificados relacionados com medicamentos.	n=141 (grupo de intervenção n=70, 81,9 ±7.5 anos e grupo controle n=71, 81.3±6.5 anos)

(a Figura 2 continua na próxima página)

Fonte	Lugar de realização	Desenho	Propósito	Média de Idade da amostra (IIQ* ou DP†)
Yeoh et al. Cingapura, 2013 ⁽⁶⁵⁾	Centro Nacional do Câncer, Cingapura	Estudo prospectivo	Identificar problemas comuns relacionados com medicamentos entre pacientes idosos com câncer, para determinar a eficácia do serviço de gestão de medicação terapêutica na resolução de problemas relacionados com medicamentos, para determinar a significação clínica das intervenções do farmacêutico, e determinar o nível de satisfação dos pacientes.	n=118 71.7 anos (variação 65–86).
Klopotowska et al. Holanda, 2013 ⁽⁶⁶⁾	Enfermarias de Medicina Interna de três hospitais	Estudo de coorte	Avaliar as habilidades da equipe para reconhecer eventos adversos de medicamentos em pacientes idosos.	n=250 76.9±7.5 anos
Somers et al. Bélgica, 2013 ⁽⁶⁷⁾	Enfermaria geriátrica do Hospital Universitário de Gante	Estudo observacional monocêntrico	Avaliar o tipo, a taxa de aceitação e relevância clínica das recomendações do farmacêutico clínico.	n=100 81.4 anos (DP: 6.65; mediana: 82 anos)

Figura 2 – Artigos revisados de acordo com suas características. Brasília, Distrito Federal, Brasil, 2014

*IIQ – Intervalo interquartilico; †DP – Desvio Padrão

Fonte	Resultados dos Estudos
Gallagher and O'Mohony Irlanda, 2008 ⁽¹¹⁾	Ferramenta de Critérios de prescrições potencialmente inadequadas para pessoas idosas identificou 336 medicamentos potencialmente inapropriados que afetaram 247 pacientes (35%), dos quais um terço (n = 82) apresentaram uma RAM associada. O critério de Beers identificou 226 medicamentos potencialmente inapropriados afetando 177 pacientes (25%), 43 dos quais apresentaram uma RAM associada.
Gallagher et al. Irlanda, 2008 ⁽¹²⁾	Os pacientes que tomam > 5 medicamentos tiveram 3,3 vezes mais probabilidade de receber um medicamento inadequado do que aqueles que recebiam ≤ 5 medicamentos. 49% dos pacientes com prescrição inadequada foram admitidos no hospital com efeitos adversos aos medicamentos inadequados. Não houve associação entre sexo e idade.
Zhang et al. Austrália, 2009 ⁽¹³⁾	5.056 (17,7%) pacientes tiveram uma admissão repetida por uma RAM. Comorbidades, como insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular periférica, doença pulmonar crônica, doença reumatológica, doença hepática ligeira, doença hepática moderada à grave, diabetes moderada, diabetes com complicações crônicas, doença renal, qualquer doença maligna incluindo linfoma e leucemia e tumores sólidos metastáticos, eram fortes fatores preditivos.
Juurink et al. Canada, 2009 ⁽¹⁴⁾	Entre 13.636 pacientes que recebiam clopidogrel após o infarto agudo do miocárdio prescritos, foram identificados 734 casos readmitidos com infarto do miocárdio e 2.057 controles. A utilização de inibidores da bomba de prótons foi associada a um aumento do risco de re-enfarte.
Rassen et al. Estados Unidos, 2009 ⁽¹⁵⁾	No conjunto, 2,6% das pessoas que começaram com inibidores da bomba de prótons vs. 2,1% de não usuários de inibidores da bomba de prótons tiveram uma hospitalização por infarto do miocárdio; 1,5% vs. 0,9% morreram, e 3,4% vs. 3,1% foram submetidos à revascularização.
Miquel et al. Espanha, 2010 ⁽¹⁶⁾	A Ferramenta de Critérios de prescrições potencialmente inadequadas para pessoas idosas detectou medicamentos potencialmente inapropriados em 36% (cuidados primários), 54% (avaliação do hospital geriátrico ambulatório) e 50% (lar de idosos) dos indivíduos. Os critérios de Beers detectaram medicamentos potencialmente inapropriados em 24% (cuidados primários), 26% (avaliação do hospital geriátrico ambulatório) e 20% (lar de idosos) dos indivíduos.
Weir et al. Canada, 2010 ⁽¹⁷⁾	Em comparação com a amoxicilina, a utilização de trimetoprim/sulfametoxazol foi associada com um risco substancialmente maior de hipercaliemia requerendo admissão hospitalar. Quando a dosagem foi considerada, a associação foi maior com doses mais elevadas de trimetoprim/sulfametoxazol. Quando a análise primária foi repetida em uma coorte de não usuários de beta-bloqueadores, o risco de hipercaliemia comparando trimetoprim/sulfametoxazol à amoxicilina não foi significativamente diferente da encontrada entre os usuários de beta-bloqueadores.
Kelly et al. Canada, 2010 ⁽¹⁸⁾	De 2.430 mulheres tratadas com tamoxifeno e um único inibidor da recaptção da serotonina, 374 (15,4%) morreram de câncer de mama durante o seguimento. Após ajuste pela idade, duração do tratamento com tamoxifeno, e outros fatores potenciais de confundimento, os aumentos absolutos de 25%, 50%, e 75% na percentagem de tempo no tamoxifeno com sobreposição à utilização de paroxetina foram associados com 24%, 54%, e 91 % de aumento no risco de morte por câncer de mama.

Somers et al. Austrália, 2010 ⁽¹⁹⁾	A polifarmácia foi identificada em 91,2%. Em 50,4% encontrou-se tomando pelo menos um medicamento potencialmente inapropriado. A combinação de antipsicóticos e antidepressivos foi a IM observada com maior frequência.
Harugeri et al. Índia, 2010 ⁽²⁰⁾	Polifarmácia foi observada em 44,5% e 90,4% dos pacientes na admissão e durante a hospitalização. Um total de 360 RAM foi observado em 292 pacientes. O aumento do número de uso dos medicamentos simultâneos durante a internação (≥ 9) foi encontrado como sendo o único preditor influente de uso potencialmente inadequado de medicamentos. Sexo, idade, número de doenças e número de medicamentos simultâneos usados em internações não foram fatores preditivos.
Bacic-Vrca et al. Croácia, 2010 ⁽²¹⁾	Foram identificados 215 combinações de medicamentos com o potencial de causar interação clinicamente significativa, dos quais 83,3% tinham significado clínico C (agentes especificados podem interagir de uma forma clinicamente significativa; monitoramento da terapia é sugerido), 16,3% significado clínico D (os dois medicamentos podem interagir de uma forma clinicamente significativa), e 0,4% de significância clínica X (combinação contraindicada).
Rahmawati et al. Indonésia, 2010 ⁽²²⁾	Dos 100 casos, 65% tinham experimentado potencial IMs variando de 1 a 17. Do total de 204 incidências de IMs, 25% eram de nível de significância 1 e 39% de nível de significância 2. O estudo mostrou que o número de potenciais IMs aumentou à medida que o número de medicamentos usados por dia aumentou. Os pacientes geriátricos que tomavam 9 ou mais medicamentos tenderam a ter mais IMs ($6,8 \pm 5,5$) em comparação com aqueles com um a dois medicamentos com IMs.
Wright et al. Canadá, 2011 ⁽²³⁾	Dos 7.100 pacientes admitidos no hospital por causa de hipotensão enquanto recebiam um bloqueador dos canais de cálcio, 176 haviam recebido prescrição de um antibiótico macrólido durante tanto os intervalos de risco ou de controle. Eritromicina foi mais fortemente associada com hipotensão, seguido de claritromicina.
Steinman et al. Estados Unidos, 2011 ⁽²⁴⁾	Durante o período de estudo de um ano, 126 pacientes (33%) desenvolveram 167 eventos adversos a medicamentos. O risco de eventos adversos a medicamentos não foi associada a qualquer das condições geriátricas, e o fator mais fortemente associado com eventos adversos foi o número de medicamentos adicionados ao regime de medicação do paciente durante o período de estudo de um ano.
Steinman et al. Estados Unidos, 2011 ⁽²⁵⁾	Durante o período de acompanhamento de 12 meses, 497 RAMs ocorreram em 269 participantes, incluindo 187 RAMs consideradas evitáveis e 127 consideradas graves. Muitas condições geriátricas não foram associadas com risco de RAMs.
Santos et al. Brasil, 2011 ⁽²⁶⁾	As 36 possíveis RAMs achadas estavam relacionadas ao sistema digestivo, pele e ao sistema nervoso. Um total de 63 IMs foi achado nas prescrições dos pacientes.
Mendes-Netto et al. Brasil, 2011 ⁽²⁷⁾	Prescrições com 2 a 3 (39%), 4 a 5 (88,8%) e 6 a 7 (100%) medicamentos mostraram potencial de IMs.
Antoniou et al. Canadá, 2011 ⁽²⁸⁾	Durante o período de estudo de 18 anos, foram identificados 6.903 internações por hipercalemia, 306 das quais ocorreram dentro dos 14 dias de uso de antibióticos. Destes, 248 (81%) casos foram combinados para 783 controles. 10,8% dos usuários de espironolactona receberam pelo menos uma prescrição para trimetoprim/sulfametoxazol. Em comparação com a amoxicilina, a prescrição de trimetoprim/sulfametoxazol foi associada com um risco aumentado de admissão ao hospital por hipercalemia.
Varallo et al. Brasil, 2011 ⁽²⁹⁾	Foram notificados 167 medicamentos diferentes, dos quais 58 foram responsáveis por 99 RAMs. Dessas RAMs, quatro estavam relacionados com o uso de medicamentos potencialmente inapropriados, 82 ao uso de produtos que não são medicamentos potencialmente inapropriados e 13 de ambas as categorias de medicamentos (medicamentos potencialmente inapropriados e não potencialmente inapropriados). A maioria (57,6%) das RAMs identificadas foi classificada como "possível".
Gallagher et al. Írlanda, 2011 ⁽³⁰⁾	Prescrição de medicamentos com potencial para IM clinicamente séria foi reduzida significativamente no grupo de intervenção no momento da alta e durante o acompanhamento.
Hanlon et al. Estados Unidos, 2011 ⁽³¹⁾	Entre pacientes deprimidos que recebiam antidepressivos, 43,1% tinham uso potencialmente inapropriado, devido principalmente a problemas encontrados com interações droga-droga e droga-doença.
Skaar e O'Connor Estados Unidos, 2011 ⁽³²⁾	Foram identificados 25 IMs de importância clínica em ambiente ambulatorio. As interações potenciais graves incluíam aqueles pacientes com idade ≥ 85 anos, renda anual $> \$ 50.000$ e elevado número de prescrições: 8-10 e ≥ 11 medicamentos.
Venturini et al. Brasil, 2011 ⁽³³⁾	Número de interações: Média: 1.19 (DP: 2.23) Intensidade de interação: Baixa: 17 (8,8%); Moderada: 135 (69,9%); Grave: 41 (21,2%).

Antoniou et al. Canada, 2011 ⁽³⁴⁾	Entre 58,429 idosos que receberam fenitoína, foram identificados 796 pacientes casos hospitalizados por toxicidade à fenitoína e 3.148 pares controles. Depois do ajuste multivariado para possíveis fatores de confundimento, foram observados mais do que o dobro do risco de toxicidade à fenitoína após receberem trimetoprim/sulfametoxazol. Em contraste, não foram observados tais riscos com amoxicilina.
Budnitz et al. Estados Unidos, 2011 ⁽³⁵⁾	Com base nos 5.077 casos identificados na amostra, encontrou-se um estimado de 99,628 internações de urgência por eventos adversos a medicamentos nos Estados Unidos. Consultas de urgência que resultaram em hospitalização, em comparação com as consultas que não resultaram em hospitalização, eram mais propensas a envolver overdoses acidentais (65,7% vs. 45,7%) e cinco ou mais medicamentos simultâneos (54,8% vs. 39,9%). Quatro medicamentos ou classes de medicamentos foram implicados isoladamente ou em combinação, em 67,0% das hospitalizações: varfarina (33,3%), insulinas (13,9%), agentes antiplaquetários orais (13,3%) e hipoglicemiantes orais (10,7%). Medicamentos de alto risco foram implicados em apenas 1,2% das internações.
Coupland et al. Estados Unidos, 2011 ⁽³⁶⁾	54,038 (89,0%) pacientes receberam pelo menos uma prescrição para um antidepressivo durante o seguimento. Inibidores seletivos da recaptção da serotonina foram associados com as mais altas taxas de risco ajustadas para quedas e hiponatremia em comparação com quando não estavam sendo usados antidepressivos. O grupo de outros antidepressivos foi associado com os mais altos índices ajustados de risco para mortalidade por qualquer causa, tentativa de suicídio ou dano auto infligido, acidente vascular cerebral/ataque isquêmico transitório, fratura e epilepsia /convulsões, em comparação com quando não estavam sendo usados antidepressivos.
Chan et al. Taiwan, 2012 ⁽³⁷⁾	Domínio do Problema: interações (2 categorias) (12%). Categoria: interação potencial (12%). Domínio do Problema: reações adversas (9%). Categoria: sofrimento por efeito colateral (não alérgico) (9%).
Baillargeon et al. Estados Unidos, 2012 ⁽³⁸⁾	A exposição a qualquer agente antibiótico dentro dos 15 dias da data do evento/índice foi associada a um risco aumentado de hemorragia. Todas as seis classes de medicamentos antibióticos específicos examinados [antifúngicos azólicos, macrólidos, quinolonas, cotrimoxazol, penicilinas e cefalosporinas] foram associadas com um risco aumentado de hemorragia.
O'Connor et al. Irlanda, 2012 ⁽³⁹⁾	RAMs intra-hospitalares foram identificadas em 135 pacientes (26%). Variáveis com risco aumentado para RAM incluem (i) insuficiência renal, (ii) aumento do número de medicamentos, (iii) medicamentos inadequados e (iv) idade ≥ 75 anos.
Somers et al. Belgica, 2012 ⁽⁴⁰⁾	O número de medicamentos foi significativamente correlacionado com maiores escores do Índice de Medicação Apropriada. Foi encontrada uma boa concordância entre os escores do geriatra e o farmacêutico clínico: os valores κ das 8 questões variou entre 0,54 e 0,77 e a média geral de κ foi de 0,71. Foram encontrados os maiores valores de κ para interações de droga-doença (0,77), dosagem (0,74) e RAM (0,74), e os menores valores para as orientações (0,54) e indicação (0,65).
Bakken et al. Noruega, 2012 ⁽⁴¹⁾	A prevalência de medicamentos potencialmente inadequados aumentou de 24% para 35%; uso concomitante de ≥ 3 drogas psicotrópicas/opioides e combinações de medicamentos, incluindo medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, aumentou significativamente. IM graves foram escassas, tanto na admissão como na alta (0,7%).
Romana et al. Índia, 2012 ⁽⁴²⁾	As drogas envolvidas na maioria da IM incluíam ciprofloxacina, teofilina, ceftriaxona e azitromicina. RAM foram observadas principalmente em 15% dos pacientes. Só RAMs certas e prováveis foram analisadas. RAM foram observadas principalmente para insulina (5 pacientes), seguidas por salbutamol (3 pacientes), amlodipina (2 pacientes) e digoxina (2 pacientes).
Halvorsen et al. Noruega, 2012 ⁽⁴³⁾	Foram observadas 8.615 IMs em 55% dos pacientes, 48% em lares de idosos e 57% em casas de serviços de enfermagem. Entre os expostos a IM havia mais mulheres em casas de serviços de enfermagem, em comparação com os homens; no entanto, não houve diferença significativa entre os gêneros em lares de idosos (48,2% vs. 46,7%). O número de IMs por paciente foi significativamente correlacionado com o número de medicamentos utilizados e escassamente e inversamente correlacionada com a idade do paciente, tanto em lares de idosos como em casas de serviços de enfermagem.
Mehuys et al. Bélgica, 2012 ⁽⁴⁴⁾	A amostra utilizada uma média de cinco drogas crônicas por paciente, e a metade deles utilizava medicação psicotrópica cronicamente, principalmente benzodiazepínicos. Em 100 doentes (29,6%) observou-se, pelo menos, uma IM de potencial importância clínica. A aderência média geral por paciente era muito elevada (98,1%), mas 39,6% de indivíduos não tiveram adesão com pelo menos um medicamento. Os participantes relataram vários problemas práticos com o consumo de medicamentos: dificuldades de visão (32,0%), abertura do blister (12,1%), engolir a pílula (14,8%), dividir o comprimido (29,7%) e distinguir entre caixas de drogas diferentes (23,4%).
Pincus et al. Canada, 2012 ⁽⁴⁵⁾	Não foi encontrado risco aumentado de hemorragia em pacientes idosos com varfarina que iniciaram levotiroxina nos 30 dias prévios. Como esperado, não foi encontrada associação significativa com exposições mais distantes (razão de possibilidades -odds ratio-ajustada 0,76, 95% com intervalo de confiança 0,26-2,25 para os pacientes que iniciam levotiroxina 31-60 dias antes da data índice; razão de possibilidades ajustada de 0,67, 95% de intervalo de confiança 0,15-3,01 para pacientes que iniciam levotiroxina 61-90 dias antes do sangramento).
Marcum et al. Estados Unidos, 2012 ⁽⁴⁶⁾	Setenta RAMs envolvendo 113 medicamentos foram encontradas em 68 (10%) internações de veteranos de guerra idosos, dos quais 25 (36,8%) eram evitáveis. As RAMs mais comuns que ocorreram foram bradicardia, hipoglicemia, quedas e alterações do estado mental. A polifarmácia (≥9 e 5-8) foi associada com maior risco de hospitalização relacionada com RAM.

Vila et al. Espanha, 2012 ⁽⁴⁷⁾	Em 83 pacientes (que usavam 99 benzodiazepinas) foram detectados 132 interações: 33% com omeprazol, 19% ansiolíticos, 14% beta-bloqueadores e 8% com outros hipnóticos, seguido de antidepressivos, cetoconazol, fentanil e ciprofloxacina, entre outros. 278 RAMs foram encontradas: 32% perda de memória, 21% sonolência, 12% falta de coordenação, 8,3% tonturas e confusão, 8,3% desorientação e 10% outros.
Obreli-Neto et al. Brasil, 2012 ⁽⁴⁸⁾	RAMs relacionadas com IM foram verificadas em 6,5% da amostra. Vinte e uma drogas estavam envolvidas, e a varfarina foi a mais comum delas, presente em 11 das RAMs relacionadas com IM. A hemorragia gastrointestinal foi a mais frequente RAM relacionada com IM e a admissão num hospital foi necessária em 36,7%. No grupo não-exposto, 48 medicamentos estavam envolvidos em potenciais IMs. A idade, o número de doenças diagnosticadas, e o número de drogas consumidas foram associados com um aumento do risco de RAMs relacionadas com IM. Os idosos que tomaram cinco ou mais medicamentos tiveram um risco significativamente maior de RAMs relacionadas com IM que aqueles que tomaram de três a quatro drogas. Não foram observadas diferenças significativas em relação ao sexo.
Obreli-Neto et al. Brasil, 2012 ⁽⁴⁹⁾	A prevalência achada de IMs de importância clínica potencial foi de 47,4%. Sexo feminino, diagnóstico de ≥ 3 doenças e diagnóstico de hipertensão foram associados com potenciais IMs. Regimes terapêuticos de medicamentos envolvendo ≥ 2 prescritores, ≥ 3 drogas, ≥ 2 Códigos anatômicos terapêuticos químicos, ≥ 2 drogas que atuam no citocromo P450, e Códigos anatômicos terapêuticos químicos 'B' (sangue e órgãos hematopoiéticos) e 'C' (sistema cardiovascular) foram associados com potenciais IMs.
Ramanath and Nedmballi Índia, 2012 ⁽⁵⁰⁾	IM foram relatadas somente em 8% (n=13). Pacientes hospitalizados 11,4% (n=9) e ambulatoriais 4,8% (n=4). Não foram observadas RAMs durante o estudo.
Bonnet-Zamponi et al. França, 2013 ⁽⁵¹⁾	RAMs foram diretamente responsáveis ou contribuíram para 27 (28,7%) e 13 (17,3%) de readmissões no grupo controle e grupo de intervenção, respectivamente. Antitrombóticos, anti-hipertensivos e drogas psicotrópicas estavam implicados em 81,5% (22/27) e 61,5% (8/13) das reinternações relacionadas com RAM no grupo controle e grupo de intervenção, respectivamente.
Nickel et al. Suíça, 2013 ⁽⁵²⁾	Um total de 77 pacientes com problemas relacionados com medicamentos foram identificados, contribuindo com 12,2% da população total do estudo (633 pacientes). Quarenta e dois problemas relacionados com medicamentos (56% de todos os problemas relacionados com a droga) foram classificados sob o domínio P1 "reações adversas a medicamentos".
Marusic et al. Croácia, 2013 ⁽⁵³⁾	IMs potenciais foram identificados em 190 (85,6%) pacientes. Verdadeiras IMs foram detectadas em 21 (9,5%) pacientes. Em 19 pacientes, a IM resultou em RAM. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina foram a classe de medicamentos mais frequentemente associado com RAMs relacionadas com IM.
Bondesson et al. Suécia, 2013 ⁽⁵⁴⁾	Um total de 690 problemas por paciente relacionados com medicamentos foi identificado (média = 9,9), 393 (57%) foram classificados como verdadeiros problemas relacionados com medicamentos por paciente, entando 297 (43%) foram classificados como problemas potencialmente relacionados com medicamentos por paciente. Os três tipos mais comuns identificados foram: medicamento errado (n = 151), tratamento medicamentoso desnecessário (n = 136) e reações adversas a medicamentos (n = 118).
Yeoh et al. Cingapura, 2013 ⁽⁵⁵⁾	361 problemas relacionados com medicamentos foram detectados. Os tipos mais comuns foram: IMs potenciais (32,4%), RAMs (31,6%) e não-adesão dos pacientes (13,3%). Cerca de metade (54,0%) das IMs potenciais detectadas foram interações farmacocinéticas. A maioria (85,1%) das RAMs detectadas neste estudo foi associada com quimioterapia.
Klopotowska et al. Holanda, 2013 ⁽⁵⁶⁾	As equipes médicas não reconheceram 19,9% de todas as RAMs presentes no momento da admissão e 20,3% de todas as RAMs que ocorrem durante a internação. As RAMs não reconhecidas foram significativamente mais frequentemente RAMs com causas plausíveis, RAMs causadas por erros de medicação, e RAMs que não tinham manifestações de novos sintomas. As equipes médicas não reconheceram 23,2% das RAMs leves a moderadamente graves nem o 16,5% RAMs fatais ou com grave risco de vida.
Somers et al. Bélgica, 2013 ⁽⁵⁷⁾	O farmacêutico clínico recomendou 304 mudanças de terapia medicamentosa para 100 pacientes que tomaram um total de 1.137 medicamentos. O problema mais comum subjacente se relacionava com a dose incorreta (31%), IM (20%) e RAM (15%), que se apresentava mais frequentemente para fármacos cardiovasculares, fármacos para o sistema nervoso central e medicamentos para o trato gastrointestinal. Os critérios com as notas mais altas (mais inapropriados) foram IM, dosagem, e a escolha do medicamento, tanto para o cálculo antes e depois da recomendação.

Figura 3 – Resumo dos resultados dos estudos sobre potenciais IM e RAM. Brasília, Distrito Federal, Brasil, 2014

Dos 47 registros que resultam das estratégias de busca, 24 (51,1%) se recuperaram como artigos em texto completo para revisões relativas à RAM^(11-18,20,24-25,28-29,34-36,38-40,46,51-52,54,56), 14 (29,8%) a IM^(21-23,27,30-33,41,43-45,49,53) e nove (19,1%) relacionadas a ambas IM e RAM^(19,26,37,42,47-48,50,55,57), de acordo com as Figuras 2 e 3.

Discussão

De acordo o nosso melhor conhecimento, esta é a primeira revisão integrativa examinando estudos publicados entre 2008-2013 sobre a ocorrência de IMs e RAMs especificamente entre os idosos. Este

estudo ajuda a demonstrar que a questão em foco é um problema prevalente em vários países. No entanto, generalizar os resultados desta revisão é difícil por causa da multiplicidade de métodos e tamanhos de amostra de vários estudos e a diversidade de locais onde foram realizados. Alguns aspectos são destacados.

Inicialmente, diferentes definições de polifarmácia foram utilizadas nos estudos analisados, tais como ≥ 3 ⁽³³⁾, ≥ 5 ^(19-20,26-27,29,31,37,42,44,46,51), ≥ 6 ⁽⁵²⁾ ou ≥ 10 ^(11-12,15). Em 31 estudos não houve definição de polifarmácia^(13-14,16-18,21-25,28,30,32,34-36,38-41,43,45,47-50,53-57). Por conseguinte, existe a necessidade de um ponto de corte claro que defina o que é polifarmácia a nível mundial. Uma definição que enfoca em saber se o medicamento deve ser clinicamente indicado pode ser mais apropriada⁽⁹⁾ do que o número de medicamentos ingeridos.

IM e RAM são, muitas vezes, resultados finais da polifarmácia, como mostrado nos estudos analisados⁽¹¹⁻⁵⁷⁾, e estão associados a outros preditores, por exemplo: as diferenças de sexo^(24,33); sexo dos pacientes, o consumo de álcool e tabagismo⁽²⁹⁾; o aumento da idade^(39,49); diagnósticos de doenças e múltiplas comorbidades^(21,25,48-49,53); uso de tipos específicos de medicamentos, tais como pacientes que utilizam o clopidogrel com inibidores da bomba de prótons⁽¹⁴⁻¹⁵⁾, tamoxifeno⁽¹⁸⁾, co-prescrição de antibióticos macrólidos e bloqueadores dos canais de cálcio⁽²³⁾, trimetoprim/sulfametoxazol^(17,28,34), antidepressivos^(31,36), varfarina^(38,45), benzodiazepinas⁽⁴⁷⁾; também, déficit cognitivo e vários problemas funcionais que afetam a capacidade de manejo prático da medicação⁽²⁴⁻²⁵⁾; situações de vida⁽¹⁹⁾; acesso aos cuidados de saúde, prescrição de regimes terapêuticos medicamentosos por dois ou mais prescritores⁽⁴⁹⁾; e nível educacional^(31,44,50).

A não-adesão ao tratamento é um problema comum em idosos. IMs e RAMs durante a hospitalização são relatados como associados com a não-adesão, que também é comum entre os idosos pós-alta do hospital e que estão usando vários medicamentos para suas doenças crônicas. Também foram realizados estudos que examinam readmissões devido a IMs e consequentes RAMs^(44,51,55). Portanto, a detecção precoce e o reconhecimento das interações clinicamente importantes pelos profissionais de saúde são vitais para monitorar a ocorrência de IMs e RAMs no contínuo dos cuidados de saúde.

Os idosos costumam fazer melhor utilização dos medicamentos quando seu cuidado é gerido por uma equipe multidisciplinar composta por um médico (geriatra), farmacêutico clínico e enfermeiro. O envolvimento de um dentista nesta equipe parece ser relevante, como demonstrado em um estudo⁽³²⁾.

A prescrição inapropriada, com uso indevido de medicamentos, baixa qualidade das opções de prescrição médica, o excesso de prescrição de medicamentos, medicamentos adicionais prescritos para tratar os efeitos colaterais e relações da equipe-paciente deficitárias podem aumentar as chances de ocorrências de IM e RAM. Ao combinar seus conhecimentos e habilidades, um plano abrangente e ajustes da dosagem podem ser desenvolvidos para permitir uma melhor terapia farmacológica, ao mesmo tempo que os riscos de IM e RAM se reduzem. Uma comunicação eficiente entre esses profissionais e a coordenação entre vários prescritores é crucial para o sucesso. Além disso, os programas educativos devem ser realizados para melhorar o hábito da prescrição racional. Da mesma forma, a educação do paciente no momento da alta e do seguimento é também muito importante.

Uso de medicamentos múltiplos aumenta o risco de inadequada prescrição. Diferentes intervenções para otimizar a prescrição de adequação em idosos, por exemplo, os critérios de Beers, usado frequentemente nos Estados Unidos^(12,16,20,47), a Ferramenta validada de Seleção de Prescrições Potencialmente Inapropriadas para Pessoas Idosas (STOPP em inglês) e a "Ferramenta de Triagem para Alertar aos Médicos para o certo, isto é, o apropriado critério de tratamento indicado" (START em inglês)^(11,16,30) na Irlanda e Reino Unido, os critérios de clínica geral de Noruega (Norwegian Clinical General Practice NORGEP)^(41,43), e o instrumento Índice de Medicação Adequada (MAI em inglês)^(40,57) foram exploradas em estudos. Os estudos revisados indicam que critérios do tipo STOPP /START identificaram uma maior proporção de prescrição inadequada que os critérios de Beers.

Esta avaliação revelou que existem diferentes frequências e tipos de IMs e RAMs, que são problemas relacionados com medicamentos, associadas com diferentes classes de drogas. Na prática cotidiana de serviços, o diagnóstico correto desses problemas requer habilidade e experiência da equipe multidisciplinar, especialmente quando os idosos apresentam queixas e manifestações inespecíficas. Para reconhecer e diagnosticar este resultado indesejável, as metas devem ser definidas no serviço de saúde, com destaque para o papel do farmacêutico clínico, que usa intervenções para a identificação e minimização dos problemas relacionados com medicamentos como demonstrado em estudos⁽⁴⁻⁵⁷⁾.

Equilibrar os riscos e benefícios de múltiplas terapêuticas medicamentosas pode ser útil para implementar intervenções para o uso racional e seguro de drogas. Consequentemente, a utilização de tecnologias no monitoramento de IMs e reconhecimento

de RAMs, como a triagem baseada em computador, poderia ajudar aos profissionais a reconhecer potenciais e clinicamente significativas interações e eventos adversos. O software deve ter alta sensibilidade e especificidade e altos valores preditivos positivos e negativos. Do mesmo modo, a vantagem de utilizar bancos de dados informatizados para avaliação da prescrição de medicamentos é evidente.

Assim, os estudos revisados reforçam a noção de que a polifarmácia é multifatorial e está associada a resultados negativos de saúde, conforme relatado anteriormente em dois estudos revisados⁽⁸⁻⁹⁾, e no artigo de opinião de especialistas que apresentam informações específicas de 12 estudos sobre IM e RAM⁽⁵⁸⁾.

Um aspecto de destaque e que precisa ser investigado, refere-se a examinar como a automedicação com drogas de venda livre e medicamentos complementares contribui para aumentar o risco de IMs e RAMs, de hospitalização e de morte de idosos. Outra lacuna observada na literatura refere-se aos métodos utilizados pelos prestadores de atenção primária de saúde na avaliação da polifarmácia. Além disso, existe pouca informação disponível sobre a incidência/prevalência de IMs e RAMs entre os idosos nos países em desenvolvimento.

Assim, esta revisão salienta a relevância da realização de mais estudos para explorar diferentes aspectos, considerando-se a necessidade de desenvolver práticas preventivas para garantir a segurança dos idosos em relação à IMs e RAMs.

Limitações e força do estudo

Em primeiro lugar, o viés de publicação, que não pode ser medido devido às limitações tanto de idioma como de banco de dados. O viés de seleção pode ter ocorrido porque pesquisas e/ou estudos desenvolvidos ainda não publicados não foram selecionados. Possivelmente, outro aspecto limitante é a falta de avaliação metodológica e risco de viés devido à heterogeneidade dos estudos revisados. A fortaleza principal deste estudo é a rigorosa revisão da literatura, especificamente sobre as consequências da IM e RAM relacionadas com a polifarmácia, com diversos desenhos metodológicos, incluindo estudos publicados em todo o mundo.

Conclusão e implicações para a prática avançada em enfermagem geriátrica

Este estudo identificou que a detecção precoce e o reconhecimento das IM e RAM de importância clínica pelos profissionais de saúde são vitais para identificar pacientes que estão em risco aumentado

para tais eventos e requerem uma gestão da terapia farmacológica mais cautelosa para evitar resultados negativos. Assim, o risco potencial de IM e RAM podem ser geridos pelos profissionais através de prescrições adequadas, monitoramento e educação do paciente na continuidade dos cuidados dos idosos, ou seja, através das melhores práticas.

Neste sentido, a profissionalização da prática de enfermagem avançada é essencial, como um requisito para a aquisição de conhecimentos, treinamento de competências e habilidades para a tomada de decisões de cuidados seguros e eficazes, por exemplo, dirigidos aos cuidados de saúde de idosos comumente expostos à polifarmácia. Assim, esta revisão integrativa pode ajudar a aumentar a conscientização e debate para implementar a cobertura de saúde universal e de acesso universal aos cuidados de saúde dos idosos, a fim de garantir a qualidade do atendimento por enfermeiros geriátricos.

Referências

1. World Health Organization and US National Institute on Aging. Global Health and Aging report. [Internet]. 2011. [Acesso 28 jul 2015]. Disponível em: http://d2cauhfh6h4x0p.cloudfront.net/s3fs-public/global_health_and_aging.pdf.
2. Silva LRF. From old age to third age: the historical course of the identities linked to the process of ageing. *Hist Cienc Saude-Manguinhos*. [Internet]. 2008 [Acesso 28 jul 2015];15(1):155-68. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-59702008000100009&script=sci_arttext&tlng=en
3. Troen BR. The biology of aging. *Mt Sinai J Med*. [Internet]. 2003 [Acesso 28 jul 2015];70:3-22. Disponível em: https://d2cauhfh6h4x0p.cloudfront.net/s3fs-public/biology-of-aging_1.pdf?iMmu_oMbm0bO66xNEmC5mioamo2LwmEp
4. 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*. [Internet]. 2003 [Acesso 28 jul 2015]; 289(9):1107-16. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=196099>
5. Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, Beer JH. Prevalence of drug-drug interactions at hospital entry and during stay of patients in internal medicine. *Eur J Intern Med*. [Internet]. 2008 [Acesso 13 mar 2016];19(6):413-20. doi: 10.1016/j.ejim.2007.12.002
6. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharm J*. [Internet]. 2014 [Acesso 13 mar 2016];22(2):83-94. doi: 10.1016/j.jsps.2013.02.003

7. Whittemore R, Knafk K. The integrative review: update methodology. *J Adv Nurs*. [Internet]. 2005 [Acesso 13 mar 2016];52(5):546-53. Doi:10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x
8. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. [Internet]. 2007 [Acesso 12 mar 2016];5(4):345-51. doi: 10.1016/j.amjopharm.2007.12.002
9. Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *J Am Acad Nurse Pract*. [Internet]. 2005 [Acesso 12 mar 2016];17(4):123-32. doi: 10.1111/j.1041-2972.2005.0020.x
10. Ganong LH. Integrative reviews of nursing research. *Res Nurs Health*. [Internet]. 1987 [Acesso 12 mar 2016];10(1):1-11. doi: 10.1002/nur.4770100103
11. Gallagher P, O'Mahony. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing*. [Internet]. 2008 [Acesso 12 mar 2016];37(6):673-9. doi: 10.1093/ageing/afn197.
12. Gallagher PF, Barry PJ, Ryan C, Hartigan I, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers' Criteria. *Age Ageing*. [Internet]. 2008 [Acesso 12 mar 2016];37(1):96-101. doi: 10.1093/ageing/afm116
13. Zhang M, Holman CDJ, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ*. [Internet]. 2009 [Acesso 12 mar 2016];338:a2752. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.a2752>
14. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmitko PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. [Internet]. 2009 [Acesso 12 mar 2016];180(7):713-8. doi: 10.1503/cmaj.082001
15. Rassen JA, Choudhry NK, Avorn J, Schneeweiss S. Cardiovascular outcomes and mortality in patients using clopidogrel with proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome. *Circulation*. [Internet]. 2009; 120:2322-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.873497
16. Miquel MDC, Cuervo MS, Silveira ED, Machuca IS, González-Blázquez S, Errasquin BM, et al. Potentially inappropriate drug prescription in older subjects across health care settings. *Eur Geriatr Med*. [Internet]. 2010 [Acesso 13 mar 2016];1(1):9-14. doi:10.1016/j.eurger.2009.12.002
17. Weir MA, Juurlink DN, Gomes T, Mamdani M, Hackam DG, Jain AK, et al. Beta-blockers, trimethoprim-sulfamethoxazole, and the risk of hyperkalemia requiring hospitalization in the elderly: a nested case-control study. *Clin J Am Soc Nephrol*. [Internet]. 2010 [Acesso 13 mar 2016];5(9):1544-51. doi: 10.2215/CJN.01970310.
18. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ*. [Internet]. 2010; [Acesso 15 mar 2016];340:c693. doi: 10.1136/bmj.c693.
19. Somers M, Rose E, Simmonds D, Whitelaw C, Calver J, Beer C. Quality use of medicines in residential aged care. *Aust Fam Physician*. [Internet]. 2010 [Acesso 16 mar 2016]; 39(6):413-6. Available from: <http://www.racgp.org.au/download/documents/AFP/2010/June/201006somers.pdf>
20. Harugeri A, Joseph J, Parthasarathi G, Ramesh M, Guido S. Potentially inappropriate medication use in elderly patients: a study of prevalence and predictors in two teaching hospitals. *J Postgrad Med*. [Internet]. 2010 [Acesso 13 mar 2016];56(3):186-91. doi: 10.4103/0022-3859.68642.
21. Bacic-Vrca V, Marusic S, Erdeljic V, Falamic S, Gojo-Tomic N, Rahelic D. The incidence of potential drug-drug interactions in elderly patients with arterial hypertension. *Pharm World Sci*. [Internet]. 2010 [Acesso 13 mar 2016];32(6):815-21. doi: 10.1007/s11096-010-9442-5.
22. Rahmawati F, Hidayati N, Rochmah W, Sulaiman SAS. Potentiality of drug-drug interactions in hospitalized geriatric patients in a private hospital, Yogyakarta, Indonesia. *Asian J Pharm Clin Res*. [Internet]. 2010 [Acesso 13 mar 2016];3(3):191-4. Available from: http://www.academia.edu/3579826/POTENTIALITY_OF_DRUG-DRUG_INTERACTIONS_IN_HOSPITALIZED_GERIATRIC_PATIENTS_IN_A_PRIVATE_HOSPITAL_YOGYAKARTA_INDONESIA
23. Wright AJ, Gomes T, Mamdani MM, Horn JR, Juurlink DN. The risk of hypotension following co-prescription of macrolide antibiotics and calcium-channel blockers. *CMAJ*. [Internet]. 2011 [Acesso 11 mar 2016];183(3):303-7. doi: 10.1503/cmaj.100702
24. Steinman MA, Lund BC, Miao Y, Boscardin WJ, Kaboli PJ. Geriatric conditions, medication use, and risk of adverse drug events in a predominantly male, older veteran population. *Am Geriatr Soc*. 2011 [Acesso 15 mar 2016];59(4):615-21. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03331.x
25. Steinman MA, Hanlon JT, Sloane RJ, Boscardin WJ, Schmader KE. Do geriatric conditions increase risk of adverse drug reactions in ambulatory elders? Results from the VA GEM drug study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. [Internet]. 2011 [Acesso 17 mar 2016];66(4):444-51. doi: 10.1093/gerona/gdq236

26. Santos RM, Sette IMF, Belém LF. Drug use by elderly inpatients of a philanthropic hospital. *Braz J Pharm Sci*. [Internet]. 2011 [Acesso 17 mar 2016];47(2):391-2. dx.doi.org/10.1590/S1984-82502011000200021
27. Mendes-Netto RS, Silva CQV, Oliveira AD Filho, Rocha CE, Lyra-Junior DP. Assessment of drug interactions in elderly patients of a family health care unit in Aracaju (Brazil): a pilot study. *Afr J Pharm Pharmacol*. [Internet]. 2011;5:812-8. DOI: 10.5897/AJPP10.299
28. Antoniou T, Gomes T, Mamdani MM, Yao Z, Hellings C, Garg AX, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole induced hyperkalaemia in elderly patients receiving spironolactone: nested case-control study. *BMJ*. [Internet]. 2011 [Acesso 17 mar 2016];343:d5228. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d5228>
29. Varallo FR, Capucho HC, Planeta CS, Mastroianni PC. Safety assessment of potentially inappropriate medications (PIM) use in older people and the factors associated with hospital admission. *J Pharm Pharmaceut Sci*. [Internet] 2011 [Acesso 20 mar 2016];14(2):283-90. Disponível em: <https://ejournals.library.ualberta.ca/index.php/JPPS/article/view/9795/8379>
30. Gallagher PF, O'Connor MN, O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria. *Clin Pharmacol Ther*. [Internet]. 2011 [Acesso 20 mar 2016];14(2):283-90. doi: 10.1038/clpt.2011.44
31. Hanlon JT, Wang X, Castle NG, Stone RA, Handler SM, Semla TP, et al. Potential underuse, overuse and inappropriate use of antidepressants in older veteran nursing home patients. *J Am Geriatr Soc*. [Internet]. 2011 [Acesso 13 mar 2016];59(8):1412-20. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03522.x.
32. Skaar DD, O'Connor H. Potentially serious drug-drug interactions among community-dwelling older adult dental patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. [Internet]. 2011 [Acesso 13 mar 2016];112(2):153-60. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.03.048
33. Venturini CD, Engroff P, Ely LS, Zago LFA, Schroester G, Gomes I, et al. Gender differences, polypharmacy, and potential pharmacological interactions in the elderly. *Clinics*. (São Paulo). [Internet]. 2011 [Acesso 12 mar 2016];66(11):1867-72. DOI: 10.1590/S1807-59322011001100004
34. Antoniou T, Gomes T, Mamdani MM, Juurlink DN. Trimethoprim/sulfamethoxazole-induced phenytoin toxicity in the elderly: a population-based study. *Br J Clin Pharmacol*. [Internet]. 2011;71(4):544-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03866.x.
35. Budnitz DS, Lovegrove MC, Lovegrove N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older americans. *N Engl J Med*. [Internet]. 2011 [Acesso 12 mar 2016];365:2002-12. DOI: 10.1056/NEJMsa1103053
36. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ*. [Internet]. 2011 [Acesso 12 mar 2016];343:d4551. doi: 10.1136/bmj.d4551.
37. Chan DC, Chen JH, Kuo HK, We CJ, Lu IS, Chiu LS, et al. Drug-related problems (DRPs) identified from geriatric medication safety review clinics. *Arch Gerontol Geriatr*. [Internet]. 2012 [Acesso 12 mar 2016];54(1):168-74. doi: 10.1016/j.archger.2011.02.005
38. Baillargeon J, Holmes HM, Lin YL, Raji MA, Sharma G, Kuo YF. Concurrent use of warfarin and antibiotics and the risk of bleeding in older adults. *Am J Med*. [Internet]. 2012 [Acesso 12 mar 2016];125(2):183-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.08.014.
39. O'Connor MN, Gallagher P, Byrne S, O'Mahony D. Adverse drug reactions in older patients during hospitalization: are they predictable? *Age Ageing*. [Internet]. 2012 [Acesso 12 mar 2016];41(6):771-6. doi: 10.1093/ageing/afs046.
40. Somers A, Mallet L, Cammen TVA, Robays H, Petrovic M. Applicability of an adapted medication appropriateness index for detection of drug-related problems in geriatric inpatients. *Am J Geriatr Pharmacother*. [Internet]. 2012 [Acesso 12 mar 2016];10(2):101-9. doi: 10.1016/j.amjopharm.2012.01.003
41. Bakken MS, Ranhoff AH, Engeland A, Ruths S. Inappropriate prescribing for older people admitted to an intermediate-care nursing home unit and hospital wards. *Scand J Prim Health Care*. [Internet]. 2012 [Acesso 12 mar 2016];30(3):169-75. doi: 10.3109/02813432.2012.704813.
42. Romana A, Kamath L, Sarda A, Muraraiah S, CR Jayanthi. Polypharmacy leading to adverse drug reactions in elderly in a tertiary care hospital. *Int J Pharm Bio Sci*. [Internet]. 2012 [Access 12 mar 2016];3(3):218-24. Available from: <http://www.ijpbs.net/vol-3/issue-3/pharma/23.pdf>
43. Halvorsen KH, Granas AG, Engeland A, Ruths S. Prescribing quality for older people in Norwegian nursing homes and home nursing services using multidose dispensed drugs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. [Internet]. 2012 [Access 12 mar 2016];21(9):929-36. doi: 10.1002/pds.2232.
44. Mehuys E, Dupond L, Petrovic M, Christiaens T, Van Bortel L, Adriaens E, et al. Medication management among home-dwelling older patients with chronic diseases: possible roles for community pharmacists. *J Nutr Health Aging*. [Internet]. 2012 [Access 12 mar 2016];16(8):721-6. doi: 10.1007/s12603-012-0028-x.

45. Pincus D, Gomes T, Hellings C, Zheng H, Paterson JM, Mamdani MM, et al. A population-based assessment of the drug interaction between levothyroxine and warfarin. *Clin Pharmacol Ther.* [Internet]. 2012 [Access 12 mar 2016];92(6):766-70. doi: 10.1038/clpt.2012.171.
46. Marcum ZA, Amuan ME, Hanlon JT, Aspinall SL, Handler SM, Ruby CM, et al. Prevalence of unplanned hospitalizations caused by adverse drug reactions in older veterans. *J Am Geriatr Soc.* [Internet]. 2012;60(1):34-41. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03772.x
47. Vila JV, Vila MMV, Ibáñez LS, Zaragoza JAA, Royo LM. Adecuación de la utilización de benzodiazepinas en ancianos desde la oficina de farmacia. Un estudio de colaboración médico-farmacéutico. *Aten Primaria.* [Internet]. 2012 [Access 12 mar 2016];44(7):402-10. doi:10.1016/j.aprim.2011.07.018
48. Obreli-Neto PR, Nobili A, Lyra-Júnior DP, Pilger D, Guidoni CM, Baldoni AO, et al. Incidence and predictors of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *J Pharm Pharmaceut Sci.* [Internet]. 2012 [Access 12 mar 2016];15(2):332-43. Available from: <https://ejournals.library.ualberta.ca/index.php/JPPS/article/view/17049/13684>
49. Obreli-Neto PR, Nobili A, Marusic S, Pilger D, Guidoni CM, Baldoni AO, et al. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in the elderly: a cross-sectional study in the Brazilian primary public health system. *J Pharm Pharmaceut Sci.* [Internet]. 2012 [Access 11 mar 2016];15(2):344-54. Available from: <https://ejournals.library.ualberta.ca/index.php/JPPS/article/viewFile/12209/13688>
50. Ramanath KV, Nedumballi S. Assessment of medication-related problems in geriatric patients of a rural tertiary care hospital. *J Young Pharm.* [Internet]. 2012 [Access 11 mar 2016];4(4):273-8. doi: 10.4103/0975-1483.104372
51. Bonnet-Zamponi D, d'Arailh L, Konrat C, Delpierre S, Lieberherr D, Lemaire A, et al. Drug-related readmissions to medical units of older adults discharged from acute geriatric units: results of the optimization of medication in AGEd multicenter randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* [Internet]. 2013 [Access 11 mar 2016];61(1):113-21. doi: 10.1111/jgs.12037
52. Nickel CH, Ruedinger JM, Messmer AS, Maile S, Peng A, Bodmer M, et al. Drug-related emergency department visits by elderly patients presenting with non-specific complaints. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* [Internet]. 2013 [Access 11 mar 2016];21:15. doi: 10.1186/1757-7241-21-15.
53. Marusic S, Bacic-Vrca V, Obreli-Neto PR, Franic M, Erdeljic V, Gojo-Tomic N. Actual drug-drug interactions in elderly patients discharged from internal medicine clinic: a prospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol.* [Internet]. 2013 [Access 11 mar 2016];69(9):1717-24. doi: 10.1007/s00228-013-1531-7.
54. Bondesson A, Eriksson T, Kraig A, Holmdahl L, Midlöv P, Höglund P. In-hospital medication reviews reduce unidentified drug-related problems. *Eur J Clin Pharmacol.* [Internet]. 2013 [Access 11 mar 2016];69(3):647-55. doi: 10.1007/s00228-012-1368-5.
55. Yeoh TT, Si P, Chew L. The impact of medication therapy management in older oncology patients. *Support Care Cancer.* [Internet]. 2013 [Access 11 mar 2016];21(5):1287-93. doi: 10.1007/s00520-012-1661-y.
56. Klopotoska JE, Wierenga PC, Smorenburg SM, Stuijt CCM, Arisz L, Kuks PFM, et al. Recognition of adverse drug events in older hospitalized medical patients. *Eur J Clin Pharmacol.* [Internet]. 2013 [Access 11 mar 2016];69(1):75-85. doi: 10.1007/s00228-012-1316-4
57. Somers A, Robays H, De Paepe P, Van Maele G, Pehudoff K, Petrovic M. Evaluation of clinical pharmacist recommendations in the geriatric ward of a Belgium university hospital. *Clin Interv Aging.* [Internet]. 2013 [Access 11 mar 2016];8:703-9. doi: 10.2147/CIA.S42162.
58. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf.* [Internet]. 2014 [Access 11 mar 2016];13(1):57-65. doi: 10.1517/14740338.2013.827660

Recebido: 15.11.2015

Aceito: 13.4.2016

Correspondência:

Maria Cristina Soares Rodrigues
Universidade de Brasília. Faculdade de Ciências da Saúde
Departamento de Enfermagem
Campus Universitário Darcy Ribeiro
Asa Norte
CEP: 70910-900, Brasília, DF, Brasil
E-mail: mcsoares@unb.br

Copyright © 2016 Revista Latino-Americana de Enfermagem

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença Creative Commons CC BY.

Esta licença permite que outros distribuam, remixem, adaptem e criem a partir do seu trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que lhe atribuam o devido crédito pela criação original. É a licença mais flexível de todas as licenças disponíveis. É recomendada para maximizar a disseminação e uso dos materiais licenciados.