

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Felipe Yudi Shimizu

**O ENVELHECIMENTO E OS MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPRIADOS: UM ALERTA ÀS
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
(TA-29)**

São Paulo

2024

Felipe Yudi Shimizu

**O ENVELHECIMENTO E OS MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPRIADOS:
UM ALERTA ÀS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa. Dra. Amanda Martins Viel, como requisito parcial para obtenção do título de Biomédico.

São Paulo

2024

**O ENVELHECIMENTO E OS MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPRIADOS:
UM ALERTA ÀS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

**AGING AND POTENTIALLY INAPPROPRIATE MEDICATIONS:
A WARNING ABOUT DRUG INTERACTIONS**

Felipe Yudi Shimizu¹, Amanda Martins Viel²

¹Aluno do Curso de Graduação em Biomedicina, no Centro Universitário São Camilo

²Professora Doutora do Curso de Graduação em Biomedicina, no Centro Universitário São Camilo

RESUMO

Diferente de muitos países que já passaram pelo processo de transição demográfica, o Brasil vive essa transição na atualidade, onde a população idosa é crescente. Por isso, deve-se priorizar cada vez mais os cuidados específicos à saúde desse público, seja por meio de políticas públicas ou pela criação de diretrizes, com instruções para o uso seguro de medicamentos que, se negligenciados, podem acarretar sérios problemas. O presente trabalho teve como objetivo alertar para os medicamentos potencialmente inapropriados (MPI's) para o público idoso, assim como para as principais interações medicamentosas com esses medicamentos. Para isso, foi realizada uma revisão narrativa da literatura em bases de dados da PubMed, Science Direct, Scielo e Nature, assim como a consulta de classificações mundialmente conhecidas, que auxiliam os sistemas de saúde, principalmente quanto às escolhas de medicamentos seguros. A polifarmácia é comum entre os idosos e os medicamentos classificados como potencialmente inapropriados, com base nas classificações mundiais, influenciam pontualmente no quadro clínico de cada paciente, que se torna mais vulnerável. Dentre os MPI's mais prescritos para os idosos estão a aspirina, o omeprazol e o clonazepam, em função dos efeitos colaterais gerados no organismo, além das potenciais interações medicamentosas, que favorecem ainda mais esses efeitos. O acompanhamento com diferentes profissionais, a facilidade de acesso aos medicamentos, a automedicação e a desinformação, contribuem para um maior uso de MPI's, sendo cada vez mais necessário que as condutas clínicas dos idosos sejam monitoradas e estejam em conformidades com as diretrizes de saúde.

PALAVRAS-CHAVE: Interações, Polifarmácia, Envelhecimento, Medicamentos potencialmente inapropriados.

ABSTRACT

Different many countries that have already undergone a demographic transition, Brazil is currently experiencing this transition, with a growing elderly population. Therefore, specific health care for this population must be increasingly prioritized, whether through public policies or by creating guidelines with instructions for the safe use of medications that, if neglected, can cause serious problems. This study aimed to raise awareness of potentially inappropriate medications (PIM's) for the elderly, as well as the main drug interactions with these medications. To this end, a narrative review of the literature was conducted in PubMed, Science Direct, Scielo and Nature databases, as well as consultation of world-renowned classifications that assist health systems, especially regarding the choice of safe medications. Polypharmacy is common among the elderly, and medications classified as potentially inappropriate, based on world classifications, specifically influence the clinical condition of each patient, who becomes more vulnerable. Among the most commonly prescribed PIM's for the elderly are aspirin, omeprazole and clonazepam, due to the side effects they cause in the body, in addition to potential drug interactions, which further favor these effects. Monitoring by different professionals, easy access to medications, self-medication and misinformation contribute to the greater use of PIM's, making it increasingly necessary for the clinical conduct of the elderly to be monitored and in accordance with health guidelines.

KEYWORDS: Interactions, Polypharmacy, Aging, Potentially inappropriate medications.

INTRODUÇÃO

Com o passar dos tempos, envelhecer está se tornando um processo cada vez mais fácil existem alterações no organismo que são impossíveis de evitar, o que pode contribuir para surgimento de doenças crônicas como o diabetes mellitus (DM), a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a depressão, o Alzheimer, as dislipidemias, as neoplasias e a asma¹. As mudanças funcionais e morfológicas devido a idade, como o metabolismo lento e as comorbidades, fazem com que o organismo possa desenvolver complicações à saúde. Os medicamentos tornam-se necessários, mas também um fator de risco principalmente para o público idoso, sendo importante ter atenção quanto a quantidade realmente necessária e, a escolha de quais medicamentos devem ser prescritos com maior cuidado e segurança, principalmente para um tratamento crônico¹.

Fisiologicamente, uma das mais importantes mudanças no organismo se deve a menor capacidade de remoção de compostos hidrofílicos pelos rins² e a menor atividade do complexo de enzimas citocromo P450³, o que implica totalmente na farmacocinética. Há ainda o aspecto de massa corporal, em que ocorre a redução da massa muscular e dos níveis hídricos nos tecidos. Uma notável mudança tecidual ocorre também no tecido adiposo, com aumento em pessoas com mais de 70 anos, o que implica no aumento da distribuição de medicamentos lipofílicos⁴.

A população idosa, conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS), compreende as pessoas com mais de 60 anos, o que totalizava por volta de 1,1 bilhão de pessoas no mundo, em 2022, sendo o grupo etário que mais cresceu nos últimos anos.⁵ Levando em consideração que doenças como a HAS, dislipidemia, diabetes e alterações cardíacas são as doenças mais comuns nessa população⁶, estudos que visam a segurança e a vigilância dessas condições, tornam-se ainda mais importantes. Atrelado a essa gama de alterações na condição clínica, os idosos que realizam tratamento farmacológico para mais de uma doença são expostos diariamente aos efeitos da polifarmácia, que deve ser assistida rigidamente, acompanhando a evolução clínica de cada paciente. Há casos em que os efeitos gerados pela polifarmácia inadequada estão associados a maior ocorrência de quedas, o que pode ser verificado com o uso de antidepressivos, antipsicóticos, opioides e ansiolíticos. Já em casos em que são administrados diuréticos e beta-bloqueadores, a recorrência de hipotensões é comum⁷. Dessa forma, compreender a prevalência da multimorbidade e da polifarmácia é determinante para garantir melhores condições de vida aos idosos⁸.

O aumento da longevidade, aumentou a população idosa, o que resultou no aumento de diversos problemas de saúde, como as doenças crônicas e presença comorbidades⁹, confrontando todos os modelos de sistemas de saúde pelo mundo. O Brasil acompanha essa perspectiva demográfica e faz aumentar cada vez mais a demanda do Sistema Único de Saúde (SUS)¹⁰. Em números, o Brasil tinha em 2022, pouco mais de 22 milhões de pessoas acima dos 65 anos, totalizando 10,9% da população total¹¹ e a projeção para 2060, é que os idosos devem atingir 32,2% da população¹². Devido a isso, com a polifarmácia e as possíveis interações medicamentosas que o público idoso pode apresentar, o presente trabalho teve como objetivo alertar para os medicamentos potencialmente inapropriados (MPI's) para o público idoso, assim como para as principais interações medicamentosas. Foi realizada uma revisão narrativa da literatura em bases de dados da PubMed, Science Direct, Scielo e Nature e a classificação dos medicamentos seguiu os critérios estabelecidos pelo Consenso Brasileiro, critérios de Beers e da lista STOPP/START, que auxiliam para uma polifarmácia mais segura.

REVISÃO DA LITERATURA

Sempre que o assunto tratamento medicamentos é colocado em pauta, os problemas com relação aos seus efeitos, principalmente os adversos, são quase os primeiros a serem citados. Atualmente, os países já contam com inúmeras diretrizes que visam tratar da população em geral, mas ainda enfrentam dificuldades para adequar as políticas públicas específicas para o público idoso¹⁰.

O fato da população estar envelhecendo, reflete o ritmo do aumento da expectativa de vida e de desenvolvimento humano nos países, contribuindo para a transição demográfica, devido as taxas de natalidade serem cada vez menores. Portanto, o envelhecimento populacional já é uma realidade e seus impactos na saúde são refletidos diariamente nos serviços de saúde, em hospitais, casas de repouso, clínicas assistenciais e nas próprias residências¹³.

Envelhecer pode ter como consequência o aparecimento de diversas doenças, além das funções fisiológicas que podem deixar de ser exercidas corretamente¹⁴, causando alguns problemas, principalmente nos sistemas renal, cardíaco e/ou hepático¹⁵. A soma do desenvolvimento desses problemas na saúde acarreta na necessidade do uso de medicamentos¹, que tornam-se indispensáveis para a melhora e manutenção da qualidade de vida da população idosa¹⁶⁻¹⁷. Entretanto, em diversas situações, a junção de vários medicamentos associados ao tratamento a

longo prazo, pode se tornar um grande problema¹⁸, com danos à saúde ainda maiores, piorando a situação do indivíduo devido aos efeitos adversos das interações medicamentosas, sendo o efeito mais grave, a morte¹⁹.

A necessidade do controle de diferentes doenças crônicas implica em cada vez mais prescrições farmacológicas e isso contribui para o aumento no número de medicamentos prescritos. Essa alta diversidade de medicamentos é chamada de polifarmácia, com o uso de 5 ou mais medicamentos prescritos para uma única pessoa^{1,20-21}, que em muitos casos, piora a condição clínica dos pacientes idosos⁸.

Nessa fase da vida, um dos grandes problemas observados é que a polifarmácia pode apresentar os medicamentos classificados como Medicamentos Potencialmente Inapropriados. Esses medicamentos não deveriam ser prescritos para a população idosa, porque os riscos de efeitos adversos se sobressaem aos benefícios²²⁻²⁴ e, normalmente são usados por períodos inadequados ou até quando existem medicamentos mais seguros para o quadro clínico desse paciente²⁴⁻²⁵. Logo, o uso dos MPI's ser recorrente na prática da polifarmácia impacta no constante risco de ocorrência de interações medicamentosas^{18,26}, definidas como uma alteração clínica relevante de um medicamento decorrente da co-administração de outro²⁷. Essas interações podem causar diferentes eventos adversos e, tornam-se, portanto, potencialmente inadequados, seja devido a interações entre os medicamentos ou interações entre o medicamento e a doença²⁸.

As interações medicamento-doença também é um fator determinante na hora de prescrever certos medicamentos aos idosos. Schmidt-Mende²⁸ define essa interação a partir da ação de um fármaco, que quando prescrito para tratar uma doença, acaba por piorar outra condição patológica desse paciente. Um estudo demonstrou que em 75% das prescrições analisadas foram identificados anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e que a interação medicamento-doença mais prevalente com esses medicamentos ocorre em pacientes com HAS, uma condição comum em pessoas idosas. O risco e a importância dessa interação medicamento-doença se devem ao mecanismo de ação dos AINEs, no qual a inibição da enzima ciclo-oxigenase-2 (COX-2) está relacionada ao aumento do risco de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, arritmia, aumento da pressão sanguínea e até insuficiência renal²⁹⁻³⁰.

É necessário entender que a prevalência no uso de MPI's se deve muito as prescrições realizadas de forma errônea, definidas como prescrições inadequadas³¹⁻³² ou prescrições inadequadas²⁰, seja pelo período e/ou frequência de administração incorretos, pela quantidade de

medicamentos prescritos ou pelas possíveis interações medicamentosas ou medicamento-doença. Esse fator impacta em aumento do risco de hospitalizações, mortalidade³² e de quedas e fraturas³³, diminuindo a qualidade de vida desse indivíduo³⁴.

Como forma de avanço na vigilância farmacológica para com o uso de MPI's, para diminuir as prescrições inadequadas e evitar desfechos negativos, diversos estudos destinam-se a investigar a ocorrência e prevalência dos MPI's prescritos pelo mundo, com os estudos realizados em hospitais, ambulatorios, clínicas, casas de repouso e instituições de longa permanência. No Brasil pelo menos até o ano de 2016, as recomendações de uso e classificações de MPI's baseavam-se nas referências de outros países. Isso mudou após a publicação do Consenso Brasileiro de Medicamentos Potencialmente Inapropriados para Idosos (CBMPI), pela Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG), que teve como objetivo a validação e adaptação^{24,32,35} do cenário farmacológico brasileiro. A confecção do CBMPI teve como base duas classificações já existentes, a classificação Beers, da Sociedade Americana de Geriatria (*American Geriatrics Society – AGS*) de 2012 e especificamente a classificação irlandesa *Screening Tool of Older Person's Prescriptions (STOPP)*, do ano de 2006³².

A importância dessa lista do Consenso Brasileiro não só abriu espaço para a discussão dessa temática, mas também serviu e serve como um ponto de partida para obtenção de critérios nacionais, além de contribuir com futuros estudos³². Ainda assim, estudos ao redor do mundo contam com outras classificações, além das duas utilizadas como base ao CBMPI, há outras listas historicamente mais robustas e bem estabelecidas mundialmente, que visam assistir os sistemas de saúde na avaliação do uso de MPI's. Uma dessas listas é a PRISCUS, de origem alemã³⁶, que visa melhores alternativas farmacológicas para o tratamento³⁶⁻³⁷ e a outra é a lista Fit for The Aged (THE FORTA), de uso mais amplo e difundida no continente europeu, com atualizações a cada 3 anos desde 2012 e que avalia o uso dos medicamentos nos tratamentos a longo prazo em idosos³⁸.

As diferentes listas e classificações seguem a realidade dos países, com relação a disponibilidade farmacológica e modelos de prescrições utilizados. E mesmo com a existência do CBMPI, o fato dessa lista não apresentar novas publicações, acarreta que em muitos estudos a utilização do CBMPI ocorre, mas quase sempre é necessário o apoio de outras listas e critérios como ferramenta de consulta. O uso de outras listas e classificações se deve muito a não atualização do CBMPI, pelo fato de ter sido formalizada como uma ferramenta de adequação ao Brasil^{25,32,35} e, com isso, aproximar para a realidade nacional, o que se torna importante pois muitos medicamentos

presentes nos critérios de outros países não estão disponíveis no Brasil³² ou não constam na lista do consenso. Portanto, o consenso é uma forma de assistir e auxiliar os profissionais da saúde, que necessitam de aprimoramento e auxílio, não devendo ser o único documento consultado para uma conduta clínica³².

Destacam-se portanto, nesse cenário de listas atualizadas a norte-americana *Beers* da AGS, sendo a mais disseminada com publicações de 2015, 2019 e 2023³⁹, a *STOPP/START (Screening Tool of Older Person's Prescription/Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment)* de origem irlandesa, com publicações de 2008, 2015 e 2023⁴⁰, a lista alemã *PRISCUS* de 2010, que em 2023 apresentou a *PRISCUS 2.0*, como primeira atualização desde a lista original³⁶ e uma última, mas não menos importante, a classificação europeia *The FORTA*, a última em 2021, mas com versões de 2012, 2015 e 2018³⁸.

Priorizando o que é estabelecido no Brasil, de acordo com o CBMPI, os benzodiazepínicos como clonazepam e diazepam deveriam ser evitados em quaisquer situações pelos idosos, no entanto, Neves⁴¹ e Naloto⁴² mostraram em seus estudos que, justamente esses dois MPI's estão entre os mais prescritos. (Tabela 1). Outro exemplo de medicamento é o ácido acetilsalicílico, que segundo o CBMPI, diferentemente do Critério Beers, não obteve um resultado definitivo geral de uso em prevenção primária para eventos cardiovasculares, porém também é amplamente prescrito e utilizado (Tabela 1)³².

Tabela 1. Medicamentos potencialmente inapropriados mais utilizados pelo público idoso.

Medicamento	Potencial risco à saúde	Referências
Amiodarona	Alterações na função tireoidiana, prolongamento do segmento QT e distúrbios pulmonares	AGS Beers (2019), Neves ⁴¹ AGS Beers (2019), Alanazi ⁴³ AGS Beers (2015), CBMPI (2016) e STOPP (2015), Aires ¹⁴ AGS Beers (2019), Gorzoni ⁴⁴
Ácido acetilsalicílico (AAS)	Sangramentos intestinais e úlceras	AGS Beers (2023) e STOPP/START (2015), Nigussie ⁴⁵ AGS Beers (2019), Alanazi ⁴³ AGS Beers (2015), CBMPI (2016) e STOPP (2015), Aires ¹⁴ AGS Beers (2015), Wongrakpanich ⁴⁶
Amitriptilina	Forte sedação e hipotensão ortostática	AGS Beers (2015), Meraya ⁴⁷ AGS Beers (2019), Alanazi ⁴³ CBMP (2016), Farias ³⁵ BEERS (2019), STOPP/START (2015), PRISCUS (2010) e CBMPI (2016) Bento ⁴⁸
Clonazepam	Comprometimento cognitivo, delírio e quedas	AGS Beers (2012), Naloto ⁴² AGS Beers (2019), Neves ⁴¹ AGS Beers (2015), CBMPI (2016) e STOPP (2015), Aires ¹⁴

		CBMPI (2016), Farias ³⁵
Diazepam	Quedas, agitação, irritabilidade, declínio cognitivo e depressão	AGS Beers (2019), Neves ⁴¹ AGS Beers (2012), Naloto ⁴² CBMPI (2016), Farias ³⁵ AGS Beers (2019), STOPP/START (2015), PRISCUS (2010) e CBMPI (2016), Bento ⁴⁸
Haloperidol	Acidente vascular cerebral (AVC) e maior índice de mortalidade	AGS Beers (2019), Gorzoni ⁴⁴ AGS Beers (2015), Meraya ⁴⁷
Hidroclorotiazida	Síndrome da eliminação inapropriada de hormônio antidiurético e/ou hiponatremia	AGS Beers (2015) e STOPP (2015), Aires ¹⁴
Metoclopramida	Sintomas extrapiramidais, alteração na circulação periférica e discinesia tardia	AGS Beers (2019), Gorzoni ⁴⁴ AGS Beers (2019), STOPP/START (2015), PRISCUS (2010) e CBMPI (2016), Bento ⁴⁸
Omeprazol	Osteoporose e fraturas, insuficiência renal com uso prolongado	AGS Beers (2019), Neves ⁴¹ AGS Beers (2015), CBMPI (2016) e STOPP (2015), Aires ¹⁴ AGS Beers (2019), Gorzoni ⁴⁴ CBMPI (2016), Farias ³⁵
Risperidona	Acidente vascular cerebral (AVC) e maior índice de mortalidade	AGS Beers (2019), Gorzoni ⁴⁴ AGS Beers (2015), Meraya ⁴⁷
Quetiapina	Acidente vascular cerebral (AVC) e maior índice de mortalidade	AGS Beers (2015), CBMPI (2016) e STOPP (2015), Aires ¹⁴ AGS Beers (2019), Gorzoni ⁴⁴ AGS Beers (2015), Meraya ⁴⁷

O uso de MPI's deve ser então um criterioso processo de avaliação individual do quadro clínico de cada paciente, mas no geral os MPI's assim se classificam por seus riscos. A amiodarona (Tabela 1), considerada um MPI, pode aumentar eventos cardiovasculares, podendo causar a morte, decorrente de uma condição de tireotoxicose induzida por amiodarona (TIA)⁴⁹. Esse fármaco apresenta similaridade com os hormônios T3 e T4 e por ter meia-vida de até 100 dias⁴⁹, ainda pode gerar problemas como alteração da função da tireoide, distúrbios pulmonares e prolongamento do segmento cardíaco QT^{32,39}.

Wongrakpanich⁴⁶, em sua revisão demonstrou que a prevalência de anti-inflamatórios não esteroidais (Tabela 1) em pessoas acima dos 65 anos foi de 96%, mesmo com elevados riscos de eventos adversos conhecidos, afetando o intestino, coração e rins. Outro estudo mostrou que mesmo com riscos potenciais, o ácido acetilsalicílico é amplamente utilizado e em excesso há iminência de causar sangramentos gastrointestinais e úlceras^{32,39,50,53}, além de aumentar o risco de AVC, de infarto do miocárdio e de insuficiência cardíaca congestiva (ICC)⁵¹.

Dos medicamentos psicoativos ou psicotrópicos com ação no sistema nervoso central (SNC), os benzodiazepínicos estão na classificação de MPI's, devido aumento do risco de comprometimento cognitivo e quedas^{32,37,39}. Já o tricíclico amitriptilina entra na lista pelos mesmos efeitos e ainda por

causar fortes sedação e hipotensão ortostática^{32,39}. Os antipsicóticos como a risperidona, o haloperidol e a quetiapina são MPI's por apresentarem aumento do risco de AVE e piora do quadro cognitivo em idosos, no geral, com aumento dos sintomas extrapiramidais com Doença de Parkinson e dispraxia de marcha em idosos com histórico de quedas^{32,39}.

Os medicamentos com ação no sistema gastrointestinal como a metoclopramida, devido ao seu bloqueio de receptores para a dopamina acaba por causar e exacerbar sintomas extrapiramidais, alterar a circulação periférica e causar discinesia tardia^{32,39}, e como omeprazol e outros inibidores da bomba de prótons (IBP), apresentam restrições de uso como MPI's, porque aumentam os quadros de insuficiência renal, osteoporose e fraturas e deficiências de vitaminas e minerais^{14,32,39}. No sistema renal a hidroclorotiazida pode ser causas de síndrome da eliminação inapropriada de hormônio antidiurético e também de hiponatremia³⁹ e por isso entra na classificação.

É possível notar que o ácido acetilsalicílico apesar de ser um MPI, é amplamente utilizado e, por isso apresenta uma grande parcela no cenário de interações medicamentosas (Tabela 2), dentre as quais destacam-se suas interações com medicamentos anti-hipertensivos Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores de receptores de angiotensina-2, diuréticos e digoxina, com conseqüente aumento da intoxicação renal.^{50,52-53} Em adição, foram documentadas interações com enalapril e captopril, reduzindo o efeito hipotensivo, com o atenolol, aumentando o risco de bradicardia e menor efeito betabloqueador e com corticoides, anticoagulantes e antiplaquetários, causando aumento do risco de sangramentos intestinais e úlceras.

Tabela 2. Principais interações com os medicamentos potencialmente inapropriados para idosos e os riscos associados a interação.

Medicamento	Interação registrada	Riscos	Referências
AAS	Captopril e Enalapril (Inibidores da enzima conversora de angiotensina), Bloqueadores de receptores de angiotensina-2 e Diuréticos	Redução do efeito hipotensivo e intoxicação renal	Al-Azayzih ⁵⁰ , Bucsa ⁵² , Dorks ⁵³ , Mibieli ⁵⁴
AAS	Metotrexato e Digoxina	Aumento dos fármacos associado no plasma e conseqüente intoxicação renal	Al-Azayzih ⁵⁰
AAS	Atenolol e outros bloqueadores adrenérgicos	Efeito betabloqueador reduzido e bradicardia	Bichara ¹ , Mibieli ⁵⁴
AAS	Corticoides, Anticoagulantes e Antiplaquetários	Sangramento no intestino e úlceras	Alanazi ⁴³

Amiodarona	Losartana	Aumento dos níveis plasmáticos da Losartana	Morais ⁵⁵
Amiodarona	Sinvastatina	Miopatia e rabdomiólise	Morais ⁵⁵ , Santos ⁵⁶
Amiodarona	Tramadol	Depressão respiratória	Morais ⁵⁵
Clonazepam e Diazepam	Fenobarbital	Depressão respiratória	Naloto ⁴²
Clonazepam e Diazepam e outros benzodiazepínicos	Opioides	Sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte	AGS Beers ³⁹
Hidroclorotiazida	Furosemida	Efeito sinérgico que pode resultar em diurese intensa, distúrbios eletrolíticos graves	Farias ³⁵
Hidroclorotiazida	Digoxina	Toxicidade digitálica	Santos ⁵⁶
Inibidor da bomba de prótons	Drogas antitumorais como os inibidores da tirosina cinase	Diminuição e/ou dificuldade de absorção das drogas antitumorais	Raoul ⁵⁷
Omeprazol	Estatinas	Redução do metabolismo lipídico	Bichara ¹
Clonazepam	Anti-histamínicos H1	Aumento do efeito sedativo	Montoro ⁵⁸
Haloperidol	Amitriptilina e Nortriptilina	Alteração da pressão sanguínea, convulsões e disritmias	Campigoto ⁵⁹
Haloperidol	Metoclopramida	Aumento dos efeitos tóxicos do antipsicótico e síndrome neuroléptica	Flores ⁶⁰
Risperidona	Sertralina e Fluoxetina	Sintomas extrapiramidais e parkinsonismo	Campigoto ⁵⁹
Quetiapina	Cetoconazol e Eritromicina	Elevação plasmática da Quetiapina	Soares ⁶¹
Quetiapina	Carbamazepina, Fenitoína e Fenobarbital	Redução da concentração da Quetiapina	Soares ⁶¹

Interações entre amiodarona e losartana têm como consequência o aumento da concentração plasmática da losartana⁵⁵, com a sinvastatina aumenta o risco de miopatia e rabdomiólise^{55,56} e com o tramadol, apresenta um risco maior de ocorrer uma depressão respiratória⁵⁵. Os benzodiazepínicos diazepam e clonazepam apresentaram alto grau de ocorrência de interação com fenobarbital, aumentando chances de quadros de depressão respiratória⁴², consequência também do uso concomitante com opioides, e não somente, como também quadros de sedação profunda³⁹. O clonazepam ainda apresentou interações com anti-histamínicos H1, em que o efeito de sedação é ainda mais acentuado⁵⁸. O haloperidol obteve relatos de interações com os antidepressivos tricíclicos nortriptilina e amitriptilina, aumentando a pressão sanguínea com riscos de convulsões e possíveis disritmias⁵⁹, interagindo com a metoclopramida é responsável pelo

aumento das reações tóxicas do antipsicótico e possível desenvolvimento da síndrome neuroléptica maligna, devido ao bloqueio dos receptores dopaminérgicos tipo-2⁶⁰. A risperidona mostrou-se interativa com dois inibidores da recaptação da serotonina, sertralina e fluoxetina, em que se observou o aumento de efeitos colaterais da risperidona, como sintomas extrapiramidais e o parkinsonismo⁵⁹. E por último a quetiapina, que mostrou importantes interações com o cetoconazol e eritromicina devido ao aumento dos níveis plasmáticos de quetiapina, consequência de uma inibição da isoenzima 3A4, responsável pela depuração da quetiapina. Por outro lado, a interação com indutores dessa isoenzima como a carbamazepina, fenitoína e fenobarbital, aumentam a concentração de quetiapina, podendo gerar ataxia e tremores⁶¹.

Os inibidores da bomba de prótons apresentaram interações com os inibidores de tirosina, com consequente dificuldade na absorção dessas drogas anti-tumorais⁵⁷, enquanto com as estatinas, foi verificada a redução do metabolismo lipídico¹. Os medicamentos diuréticos, como a hidroclorotiazida, podem apresentar ação sinérgica com a furosemida, impactando em episódios de diurese intensa e distúrbios eletrolíticos severos³⁵, e ainda com o glicosídeo digoxina, demonstrando maior risco de toxicidade digitálica⁵⁶.

CONCLUSÃO

É comum que a população idosa realize algum tratamento para doença crônica e tenha a prática da polifarmácia no seu cotidiano. O acompanhamento com diferentes profissionais, a facilidade de acesso aos medicamentos, a automedicação e a desinformação, contribuem para a prevalência e maior uso de MPI's. Enquanto a população idosa cresce, a polifarmácia também tende a apresentar taxas de ocorrência e prevalência cada vez mais altas e como consequência, prescrições farmacológicas com um ou mais MPI's. Logo, um aspecto importante para garantir melhor perfil farmacológico dos idosos é a assistência de profissionais especialistas, como médicos geriatras, que podem, de forma precisa, entender a relação saúde e doença, revisando as prescrições e evitando interações nocivas à saúde.

O abuso de medicamentos, o uso inadequado e a falta de acompanhamento na evolução do quadro clínico do paciente também afetam a saúde, contribuindo para interações medicamentosas, em muitos casos. Portanto, a polifarmácia não pode ser negligenciada, pois sempre fará parte da realidade da população idosa, podendo ou não ser acompanhada de possíveis consequências negativas, seja por efeitos adversos, aumento dos custos relacionado a saúde ou a presença de

interações medicamentosas prejudiciais. Dessa forma, é imprescindível que a adequação da prática clínica esteja de acordo com as classificações e listas mundiais sobre a prescrição ou desprescrição dos MPI's. É essencial ainda, que as listas de classificação dos MPI's sejam atualizadas conforme o desenvolvimento do cenário farmacológico, acompanhando o perfil das doenças presentes em cada país e, se possível, avaliando cada caso individualmente, para reduzir ao máximo a polifarmácia com o uso de MPI's e a ocorrência de interações medicamentosas.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, aos meus pais Alcio e Silvia e a minha irmã Juliana, por terem me incentivado durante todo o curso a sempre buscar o meu melhor, a todo o apoio nos primeiros semestres que foram em situação adversa de pandemia, pela compreensão nos momentos difíceis de infelicidade e dúvidas, além de contribuírem no processo de realização desse trabalho.

A Deus pelo privilégio da vida, pela oportunidade de ter uma Família imensamente acolhedora e pela sabedoria, força e foco que não sabia que tinha, para passar com êxito pelos obstáculos impostos.

A minha Professora Amanda Martins Viel, por ter aceitado ouvir um pouco sobre minha proposta de tema e posteriormente ter aceitado ser minha Orientadora, função essa exercida com extrema dedicação e criteriosidade, além da relação amistosa desenvolvida ao longo do ano, meu eterno agradecimento.

Aos meus Professores, pelas provas e trabalho que me permitiram tirar uma lição de cada situação, aos elogios e principalmente as críticas, cada ensinamento me permitiu melhorar como pessoa e que futuramente servirá na vida profissional.

Por último e não menos importante aos meus amigos, alguns atuando ativamente dando suas opiniões, outros que se dispuseram a ser apenas ouvintes, toda participação, direta ou indireta foi de grande valia.

REFERÊNCIAS

1. Bichara K de S, Rezende JC, Agostini LP, Pereira MLVBA, Corrêa PRC, Lisboa RPC, et al. Impactos da polifarmácia na saúde e na qualidade de vida da população idosa. *Brazilian Journal of Health Review* [Internet]. 2023 May 5 [cited 2024 Oct 20];6(3):8685–95. Available from: <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n3-026>
2. Bolignano D, Mattace-Raso F, Sijbrands EJG, Zoccali C. The aging kidney revisited: A systematic review. *Ageing Research Reviews*. [Internet] 2014 Mar 1 [cited 2024 Oct 20];14(1):65–80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2014.02.003>
3. Tan JL, Eastment JG, Poudel A, Hubbard RE. Age-Related Changes in Hepatic Function: An Update on Implications for Drug Therapy. *Drugs and Aging* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2024 Oct 24];32(12):999–1008. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0318-1>
4. Maher D, Ailabouni N, Mangoni AA, Wiese MD, Reeve E. Alterations in drug disposition in older adults: a focus on geriatric syndromes. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* [Internet]. 2021 Jan 2 [cited 2024 Oct 20];17(1):41–52. Available from: <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.1839413>
5. Portal do Envelhecimento. 8 bilhões de habitantes e 1,1 bilhão de idosos no mundo. [Internet]. 2022 Nov 17 [cited 2024 Oct 25]. Available from: <https://portaldoenvelhecimento.com.br/8-bilhoes-de-habitantes-e-11-bilhao-de-idosos-no-mundo/>
6. Tang J, Wang K, Yang K, Jiang D, Fang X, Su S, et al. A combination of Beers and STOPP criteria better detects potentially inappropriate medications use among older hospitalized patients with chronic diseases and polypharmacy: a multicenter cross-sectional study. *BMC Geriatrics* [Internet]. 2023 Jan 25 [cited 2024 Oct 22];23(1):44. Available from: <https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-023-03743-2#citeas>
7. González-Munguía S, Munguía-López O, Sánchez Sánchez E. Pharmacist comprehensive review of fall-risk-increasing drugs and polypharmacy in elderly Spanish community patients using RStudio®. *Heliyon* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2024 Oct 22];9(6):e17079. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17079>
8. Nicholson K, Liu W, Fitzpatrick D, Hardacre KA, Roberts S, Salerno J, et al. Prevalence of multimorbidity and polypharmacy among adults and older adults: a systematic review. *The*

- Lancet Healthy Longevity [Internet]. 2024 Apr [cited 2024 Oct 20];5(4):e287–96. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(24\)00007-2](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(24)00007-2)
9. Meng LC, Kojima T, Suzuki Y, Weng SE, Chen HM, Huang ST, et al. Medication overload: A closer look at polypharmacy and potentially inappropriate medications among older people in Taiwan and Japan. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. [Internet] 2023 Dec 1 [cited 2024 Oct 22];115:105100. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2023.105100>
 10. Torres KRB de O, Campos MR, Luiza VL, Caldas CP. Evolução das políticas públicas para a saúde do idoso no contexto do Sistema Único de Saúde. *Physis: Revista de Saúde Coletiva* [Internet]. 2020 Sep 23 [cited 2024 Oct 24];30(1):e300113. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0103-73312020300113>
 11. Secretaria de Comunicação Social, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2022. [Internet] [cited 2024 Oct 20]. Available from: Censox: número de idosos no Brasil cresceu 57,4% em 12 anos — Secretaria de Comunicação Social
 12. Secretaria Nacional da Família, Ministério da Mulher, da Família e dos Direitos Humanos, Observatório Nacional da Família. Idosos e Família no Brasil: fatos e números. Observatório Nacional da Família [Internet]. 2020. [cited 2024 Oct 20]. Available from: <https://www.gov.br/mdh/pt-br/navegue-por-temas/observatorio-nacional-da-familia/fatos-e-numeros/idosos-e-familia-no-brasil.pdf>
 13. Pinto MCX, Malaquias DP, Ferré F, Pinheiro MLP. Potentially inappropriate medication use among institutionalized elderly individuals in southeastern Brazil. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* [Internet]. 2013 [cited 2024 Oct 24];49(4):709–17. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1984-82502013000400010>
 14. Aires JMP, Silva LT, Frota D do L, Dewulf N de LS, Lopes FM. Medicamentos potencialmente inapropriados prescritos a pacientes de um Centro de Referência em Atenção à Saúde da Pessoa Idosa. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia* [Internet]. 2021 Feb 10 [cited 2024 Oct 24];23(4):e200144. Available from: <https://doi.org/10.1590/1981-22562020023.200144>
 15. Alves-Conceição V, Silva DT da, Santana VL de, Santos EG dos, Santos LMC, Lyra DP de. Evaluation of pharmacotherapy complexity in residents of long-term care facilities: a cross-sectional descriptive study. *BMC Pharmacology and Toxicology* [Internet]. 2017 Dec 25 [cited 2024 Oct 20];18(1):59. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40360-017-0164-3>

16. Ministério da Saúde. Cadernos de Atenção Básica. [Internet]. 2006 [cited 2024 Oct 21];(19):192. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/evelhecimento_saude_pessoa_idosa.pdf
17. Fastbom J, Johnell K. National Indicators for Quality of Drug Therapy in Older Persons: the Swedish Experience from the First 10 Years. *Drugs and Aging* [Internet]. 2015 Mar 20 [cited 2024 Oct 22];32(3):189–99. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0242-4>
18. Hoel RW, Giddings Connolly RM, Takahashi PY. Polypharmacy Management in Older Patients. *Mayo Clinic Proceedings* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Oct 25];96(1):242–56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.012>
19. Błeszyńska E, Wierucki L, Zdrojewski T, Renke M. Pharmacological Interactions in the Elderly. *Medicina* 2020, Vol 56, Page 320 [Internet]. 2020 Jun 28 [cited 2024 Oct 25];56(7):320. Available from: [**https://doi.org/10.3390/medicina56070320**](https://doi.org/10.3390/medicina56070320)
20. Chang TI, Park H, Kim DW, Jeon EK, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, et al. Polypharmacy, hospitalization, and mortality risk: a nationwide cohort study. *Scientific Reports* 2020 10:1 [Internet]. 2020 Nov 3 [cited 2024 Oct 25];10(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75888-8>
21. de Souza IKC, Rosa-Souza FJ, de Lucena Alves CP, Duhamel TA, Waters DL, Martins RR, et al. Polypharmacy, physical activity, and sedentary time in older adults: A scoping review. *Experimental Gerontology* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2024 Oct 21];183:112317. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112317>
22. Sönnnerstam E, Harlin F, Gustafsson M. Potentially inappropriate medications among elderly people with neurocognitive disorders – A nationwide register-based study using 3 different explicit criteria. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. [Internet] 2023 May 1 [cited 2024 Oct 22];19(5):758–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2023.01.010>
23. Kirci O, Cubukcu M, Bahsi R, Yurt NS, Kirci K. Examining potentially inappropriate medication use among elderly individuals in palliative care: A comprehensive study. *Heliyon* [Internet]. 2024 May 30 [cited 2024 Oct 22];10(10):e30635. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30635>
24. Oliveira Coelho C, Azevedo Da Silva SL, Pereira DS, Márcia E, Campos S. Uso de medicamentos potencialmente inapropriados em pessoas idosas na Atenção Primária à

- Saúde: estudo transversal. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia* [Internet]. 2023 Aug 11 [cited 2024 Oct 24];26:e230129. Available from: <https://doi.org/10.1590/1981-22562023026.230129.pt>
25. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: A list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *European Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. 2015 Jul 13 [cited 2024 Oct 24];71(7):861–75. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1860-9>
 26. Bories M, Bouzillé G, Cuggia M, Corre P le. Drug–Drug Interactions in Elderly Patients with Potentially Inappropriate Medications in Primary Care, Nursing Home and Hospital Settings: A Systematic Review and a Preliminary Study. *Pharmaceutics* [Internet]. 2021 [cited 2024 Oct 25];13(2):266. Available from: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020266>
 27. Hines LE, Murphy JE. Potentially Harmful Drug–Drug Interactions in the Elderly: A Review. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* [Internet]. 2011 Dec [cited 2024 Oct 21];9(6):364–77. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2011.10.004>
 28. Schmidt-Mende K, Andersen M, Wettermark B, Hasselström J. Drug–disease interactions in Swedish senior primary care patients were dominated by non-steroid anti-inflammatory drugs and hypertension – a population-based registry study. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 2020 Jul 2;38(3):330–9. Available from: <https://doi:10.1080/02813432.2020.1794396>
 29. Batlouni M. Anti-inflamatórios não esteroides : Efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2010Apr [cited 2024 Oct 22];94(4):556-63. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010000400019>
 30. Holt A, Strange JE, Nouhravesh N, Nielsen SK, Malik ME, Schjerning AM, et al. Heart Failure Following Anti-Inflammatory Medications in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the American College of Cardiology*. [Internet] 2023 Apr 18;81(15):1459–70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.027>
 31. Hukins D, Macleod U, Boland JW. Identifying potentially inappropriate prescribing in older people with dementia: a systematic review. *European Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. 2019 Apr 9 [cited 2024 Oct 23];75(4):467–81. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00228-018-02612-x>

32. Oliveira MG, Amorim WW, Oliveira CRB, Coqueiro HL, Gusmão LC, Passos LC. Brazilian consensus of potentially inappropriate medication for elderly people. *Geriatrics, Gerontology and Aging* [Internet]. 2016 [cited 2024 Oct 23];10(4):168–81. Available from: <https://www.ggaging.com/details/397/pt-BR/brazilian-consensus-of-potentially-inappropriate-medication-for-elderly-people>
33. Lai SW, Liao KF, Liao CC, Muo CH, Liu CS, Sung FC. Polypharmacy correlates with increased risk for hip fracture in the elderly: A population-based study. *Medicine* [Internet]. 2010 [cited 2024 Oct 23];89(5):295–9. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2010/09000/polypharmacy_correlates_with_increased_risk_for.3.aspx
34. Moreira FSM, Jerez-Roig J, Ferreira LM de BM, Dantas AP de QM, Lima KC, Ferreira MÂF. Uso de medicamentos potencialmente inapropriados em idosos institucionalizados: prevalência e fatores associados. *Ciência & Saúde Coletiva* [Internet]. 2020 Jun 3 [cited 2024 Oct 23];25(6):2073–82. Available from: <https://doi.org/10.1590/1413-81232020256.26752018>.
35. Farias AD, Lima KC, Oliveira YM da C, Leal AA de F, Martins RR, Freitas CHS de M. Prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos: um estudo na Atenção Primária à Saúde. *Ciência & Saúde Coletiva* [Internet]. 2021 May 28 [cited 2024 Oct 23];26(5):1781–92. Available from: <https://doi.org/10.1590/1413-81232021265.04532021>
36. Mann NK, Mathes T, Sönnichsen A, Pieper D, Klager E, Moussa M, et al. Potentially Inadequate Medications in the Elderly: PRISCUS 2.0. *Deutsches Arzteblatt international* [Internet]. 2023 Jan 9 [cited 2024 Oct 23];120(1–2):3–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36507719/>
37. Schulze Westhoff M, Groh A, Schröder S, Proskynitopoulos PJ, Jahn K, Klietz M, et al. Potentially inappropriate medications according to PRISCUS list and FORTA (Fit fOR The Aged) classification in geriatric psychiatry: a cross-sectional study. *Journal of Neural Transmission* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Oct 19];129(11):1367–75. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00702-022-02541-1>
38. Pazan F, Weiss C, Wehling M. The FORTA (Fit fOR The Aged) List 2021: Fourth Version of a Validated Clinical Aid for Improved Pharmacotherapy in Older Adults. *Drugs and Aging* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 Oct 18];39(3):245–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40266-022-00922-5>

39. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 Oct 17];71(7):2052–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37139824/> DOI:10.1111/jgs.18372
40. O’Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, Denking M, Beuscart JB, Onder G, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *European Geriatric Medicine* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 Oct 17];14(4):625–32. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s41999-023-00777-y>
41. Neves F da S, Sousa R, Martins F, Pinto ACCP, Pires LM, Meurer IR. Avaliação de medicamentos potencialmente inapropriados e da polifarmácia em pacientes idosos em um hospital universitário. *HU Revista* [Internet]. 2022 Mar 7 [cited 2024 Oct 10];48:1–8. Available from: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/36065>
42. Naloto DCC, Lopes FC, Barberato-Filho S, Lopes LC, del Fiol F de S, Bergamaschi C de C. Prescrição de benzodiazepínicos para adultos e idosos de um ambulatório de saúde mental. *Ciência & Saúde Coletiva* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2024 Oct 23];21(4):1267–76. Available from: <https://www.scielo.br/j/csc/a/C5mWSnzJ68qZ5hqtqJhvpDn/?lang=pt>
<https://doi.org/10.1590/1413-81232015214.10292015>
43. Alanazi SA, al Amri A, Almuqbil M, Alroumi A, Gamal Mohamed Alahmadi M, Obaid Ayesha Alotaibi J, et al. Use of potentially inappropriate medication for elderly patients in tertiary care hospital of Riyadh, Saudi Arabia. *Saudi Pharmaceutical Journal*. [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2024 Oct 18];32(4):102015. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2024.102015>
44. Luiz Gorzoni M, Fernandes Rosa R, Luiz Gorzoni Rua Doutor Cesário Motta Júnior M, Paulo-São. Beers AGS 2019 criteria in very old hospitalized patients. *Revista da Associação Médica Brasileira* [Internet]. 2020 Aug 24 [cited 2024 Oct 20];66(7):918–23. Available from: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/xFVLC6cKt37GxCbCqrt6kFJ/?lang=en>
a. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.7.918>
45. Nigussie S, Demeke F. Potentially Inappropriate Medications Use and Associated Factors Among Older Patients on Follow-Up at the Chronic Care Clinic of Hiwot Fana Comprehensive Specialized Hospital in Eastern Ethiopia. *Current Therapeutic Research*. [Internet] 2024 Jan

- 1 [cited 2024 Oct 21];100:100730. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2023.100730>
46. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging and disease* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 Oct 20];9(1):143–50. Available from: <https://www.aginganddisease.org/EN/10.14336/AD.2017.0306>
47. Meraya AM, Banji OJF, Khobrani MA, Alhossan A. Evaluation of psychotropic medications use among elderly with psychiatric disorders in Saudi Arabia. *Saudi Pharmaceutical Journal*. [Internet] 2021 Jun 1 [cited 2024 Oct 22];29(6):603–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2021.04.021>
48. Bento AP, Pereira LC, Garcia KR, Ferreira LFR, da Silva EV, Karnikowski M. <p>Inclusion of Potentially Inappropriate Medicines for the Older Adults in the Brazilian Consensus in Accordance with International Criteria</p>. *Clinical Interventions in Aging* [Internet]. 2022 Feb 16 [cited 2024 Oct 22];17:151–61. Available from: <https://doi.org/10.2147/CIA.S318578>
49. de Souza LVF, Campagnolo MT, Martins LCB, Scanavacca MI. Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis - Literature Review & Clinical Update. *Arquivos brasileiros de cardiologia* [Internet]. 2021 [cited 2024 Oct 23];117(5):1038–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34817015/>
50. Al-Azayzih A, Al-Azzam SI, Alzoubi KH, Jarab AS, Kharaba Z, Al-Rifai RH, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Utilization Patterns and Risk of Adverse Events due to Drug-Drug Interactions among Elderly Patients: A Study from Jordan. *Saudi Pharmaceutical Journal*. [Internet] 2020 Apr 1 [cited 2024 Oct 22];28(4):504–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.03.001>
51. Huang SP, Wen YC, Huang ST, Lin CW, Wang TD, Hsiao FY. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of First Hospitalization for Heart Failure in Patients with No History of Heart Failure: A Population-Based Case-Crossover Study. *Drug Safety* [Internet]. 2019 Jan 21 [cited 2024 Oct 24];42(1):67–75. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0720-9>
52. Bucsa C, Moga DC, Farcas A, Mogosan C, Dumitrascu DL. An investigation of the concomitant use of angiotensin-converting enzyme inhibitors, non-steroidal anti-inflammatory drugs and diuretics. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. [Internet]. 2015

- [cited 2024 Oct 22];19(15):2938-44 Available from: <https://www.europeanreview.org/article/9312>
53. Dörks M, Herget-Rosenthal S, Schmiemann G, Hoffmann F. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and renal failure in nursing home residents—results of the study “Inappropriate Medication in Patients with Renal Insufficiency in Nursing Homes.” *Wiener Klinische Wochenschrift* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2024 Oct 24];128(7–8):287–90. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00508-015-0919-z>
54. Mibielli P, Rozenfeld S, de Matos GC, Acurcio F de A. Interações medicamentosas potenciais entre idosos em uso dos anti-hipertensivos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do Ministério da Saúde do Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2024 Oct 22];30(9):1947–56. Available from: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00126213>
55. Morais KB de, Dantas LA, Triches CMF, Porfiro CA, Filho MAN, Santos JSG dos. Interações medicamentosas com anti-hipertensivos. *Research, Society and Development* [Internet]. 2022 Jan 17 [cited 2024 Oct 23];11(2):e4411225488–e4411225488. Available from: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/25488>
56. Santos J da S, Giordani F, Rosa MLG. Interações medicamentosas potenciais em adultos e idosos na atenção primária. *Ciência & Saúde Coletiva* [Internet]. 2019 Oct 28 [cited 2024 Oct 22];24(11):4335–44. Available from: <https://doi.org/10.1590/1413-812320182411.04692018>
57. Raoul JL, Moreau-Bachelard C, Gilabert M, Edeline J, Frénel JS. Drug–drug interactions with proton pump inhibitors in cancer patients: an underrecognized cause of treatment failure. *ESMO Open* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Oct 22];8(1):100880. Available from: <http://www.esmooopen.com/article/S205970292300100X/fulltext>
58. Montoro J, Bartra J, Sastre J, Dávila I, Ferrer M, Mullol J, et al. H1 antihistamines and benzodiazepines. Pharmacological interactions and their impact on cerebral function. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2024 Oct 22];23 Suppl 1:17–26. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/24672891>
59. Campigotto KF, Teixeira JJV, Cano FG, Sanches ACC, Cano MFF, Guimarães DSL. Detecção de risco de interações entre fármacos antidepressivos e associados prescritos a pacientes

- adultos. Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo) [Internet]. 2008 [cited 2024 Oct 24];35(1):1–5. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0101-60832008000100001>
60. Flores DDRV, Souza S, de Magalhães ES. Principais Interações medicamentosas na prática da farmácia clínica. Grupo Hospitalar Conceição – Momento & Perspectivas em Saúde [Internet]. 2015 [cited 2024 Oct 24];28(3):189-95. Available from: <https://escolaghc.ghc.com.br/revistaghc/revistaghc2015.3.pdf>
61. Soares OT. Interações Medicamentosas em Psiquiatria. Jornal Brasileiro de Psiquiatria. [Internet] 2014 Dec. [cited 2024 Oct 24]. Available from: <https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1330278317Psico.pdf>