

Polifarmácia, Fármacos Inapropriados e Interações Medicamentosas nas Prescrições de Doentes Nonagenários

Polypharmacy, Inappropriate Drugs and Drug Interactions in the Prescriptions of Patients Older Than 90 Years

Luís Marote Correia, Augusto Barros, Maria Luz Brazão

Resumo

Introdução: Considerando a iatrogenia devida a polifarmácia nos doentes muito idosos, caracterizou-se a sua prevalência nas terapêuticas propostas para doentes nonagenários aquando da sua alta do internamento de Medicina Interna.

Métodos: Focamos ainda na identificação de fármacos a evitar conforme os critérios de Beers 2015 e a das interações medicamentosas graves. Efectuou-se ainda análise de associação com correlação e regressão logística com os demais factores.

Resultados: Em 258 prescrições (61,1%) foi encontrado pelo menos um fármaco potencialmente inapropriado, maioritariamente benzodiazepinas. Revelou-se associação com situação de polifarmácia, presença de demência e hiperplasia prostática. Em 54 casos (12,8%) identificou-se pelo menos uma interação medicamentosa grave, sendo a mais frequente a associação ácido acetilsalicílico e dipiridamol.

Nos 422 casos, a polifarmácia foi frequente (70,1%).

Conclusão: A polifarmácia e doença cerebrovascular foram os preditores apurados. Alerta-se os clínicos para estes três fenómenos aquando do ajuste da prescrição de um doente muito idoso.

Palavras-chave: Erros de Medicação; Idosos, 80 anos e mais; Interações de Medicamentos; Polifarmácia.

Introdução

Em Portugal estima-se que 19% da população sejam idosos.¹ Os problemas iatrogénicos da polifarmácia podem provir da acção das alterações fisiológicas do envelhecimento ou das concorrentes comorbilidades (ex.: insuficiência renal, hepática ou cardiovascular) sobre cada fármaco bem como de interações entre os diversos fármacos.² Foram compiladas listas de fármacos consoante a sua capacidade de iatrogenia nefasta na população idosa. Encontramos os critérios de Beers da American Geriatrics Society apresentados pela primeira vez em 1991 cuja última revisão foi em 2015.³ A prescrição de fármacos inapropriados conforme esses critérios foi associada a impacto ad-

Abstract

Introduction: Considering the iatrogeny derived from polypharmacy in the very old patient, we characterize its prevalence among the recommended home therapy for patients old than 90 years when they were discharged from the Internal Medicine ward.

Methods: We also focused on the identification of avoidable drugs according to 2015 Beers criteria and severe drug-drug interactions. Association analysis with correlation and logistic regression was performed with remaining factors.

Results: Of the 422 cases, 70.1% had polypharmacy. In 258 prescriptions (61.1%) there was at least one potentially inappropriate drug, mainly benzodiazepines. It was associated with polypharmacy, dementia and prostatic hyperplasia. On 54 cases (12.8%) there was at least one potential severe drug-drug interaction. The most frequent was acetylsalicylic acid/dipyridamole.

Conclusion: Polypharmacy and cerebrovascular disease were the predictors. When defining the pharmacotherapy of the very old patient, doctors should consider these three problems.

Keywords: Aged, 80 and over; Drug Interactions; Drug Prescriptions; Medication Errors; Polypharmacy.

versos nos idosos tratados em ambulatório.⁴ Estudos reportam a associação entre a presença de interações medicamentosas na terapêutica dos idosos e aumento do risco de hospitalização.⁵ Várias aplicações informáticas baseadas em pesquisa de interações medicamentosas potenciais (IMP) têm sido desenvolvidas e comparadas com compêndios farmacológicos obtendo bons ratios de eficácia na sua identificação.⁶ Este trabalho visa analisar a prevalência da polifarmácia, da prescrição de fármacos potencialmente inapropriados (FPI) e das interações medicamentosas potenciais (IMP) nas terapêuticas de doentes nonagenários aquando da alta do Serviço de Medicina Interna.

Métodos

Elaborou-se um estudo transversal com uma amostra de conveniência. Seleccionaram-se os processos clínicos dos doentes com idade superior ou igual a 90 anos, admitidos no serviço de

Serviço de Medicina Interna, Hospital Central do Funchal, Funchal, Portugal

Tabela 1: Descrição da amostra e comparação entre os géneros (n = 422 doentes)

Parâmetro	Total*	Homens*	Mulheres*	Teste	gl	p
Doentes	422	120 (28,4%)	302 (71,6%)	-	-	-
Idade (média em anos)	92,8 ± 2,4	92,3 ± 2,1	92,9 ± 2,5	-2,493 [†]	258,7	0,013
Residência em lar	305 (72,3%)	84 (70%)	221 (73,1%)	0,410 [‡]	1	0,535
Índice de Charlson						
1-2	74 (17,5%)	24 (20,0%)	50 (16,6%)	3,494 [‡]	2	0,172
3-4	314 (74,4%)	85 (70,8%)	229 (75,8%)			
≥ 5	34 (8,1%)	11 (9,2%)	23 (7,6%)			
Fármacos por prescrição						
0	15 (3,6%)	5 (4,2%)	10 (3,3%)	13,357 [‡]	3	0,006
1-3	108 (25,6%)	22 (18,3%)	86 (28,4%)			
4-6	141 (33,4%)	33 (27,5%)	108 (35,8%)			
≥ 7	155 (36,7%)	60 (50%)	95 (31,4%)			
Média	5,5 ± 3,1	6,2 ± 3,2	5,2 ± 2,9	2,994 [†]	204,1	0,003
FPI por prescrição						
0	164 (38,9%)	33 (27,5%)	131 (43,4%)	10,256 [‡]	3	0,017
1	149 (35,3%)	47 (39,2%)	102 (33,8%)			
2	87 (20,6%)	33 (27,5%)	54 (17,8%)			
3	22 (5,2%)	7 (5,8%)	15 (4,9%)			
Média	0,9 ± 0,8	1,1 ± 0,8	0,8 ± 0,8	2,847 [§]	420	0,005
IMP por prescrição						
0	368 (87,2%)	100 (83,3%)	268 (88,7%)	13,002 [‡]	3	0,005
1	42 (9,9%)	13 (10,8%)	29 (9,6%)			
2	7 (1,7%)	2 (1,7%)	5 (1,6%)			
3	5 (1,2%)	5 (4,1%)	0 (0,0%)			
Média	0,2 ± 0,5	0,2 ± 0,3	0,1 ± 0,3	2,593 [§]	420	0,005

*Variáveis categóricas expressas como frequência (frequência relativa) e variáveis contínuas como média ± desvio padrão. [†]teste t de Welch. [‡]teste do X². [§]teste t de Student para amostras independentes. gl – graus de liberdade. FPI – fármacos potencialmente inapropriados. IMP – interações medicamentosas potenciais.

Tabela 2: Frequência de fármacos potencialmente inapropriados conforme critérios de Beers revistos em 2015 (n = 382 fármacos)

Fármacos inapropriados	n	%	Efeitos
Benzodiazepinas	108	28,3	Sedação e hipotensão
Antipsicóticos	76	19,9	Risco de enfarte cerebral
Antiarrítmicos	34	8,9	Arritmias malignas
Ticlopidina e dipyridamol	28	7,3	Arritmias e hipotensão
Antagonistas da aldosterona	27	7,1	Hipercaliémia
Antagonistas alfa 1	26	6,9	Hipotensão
Indutor do sono	25	6,5	Sedação
Anti-histamínicos	23	6,0	Confusão e obstipação
Anti-inflamatórios não esteróides	14	3,7	Lesão renal e úlcera péptica
Anticolinérgicos	13	3,4	Confusão e obstipação
Antidepressivos tricíclicos	8	2,1	Confusão e hipotensão

Medicina Interna do Hospital Central do Funchal, ao longo do ano de 2012. Este serviço presta cuidados de saúde aos 267 785 habitantes da Região Autónoma da Madeira. Nesta região, o grupo etário dos idosos (idade superior ou igual a 65 anos) está estimado em 39 989, incluído 2540 com idade superior ou idade a 90 anos.¹

Foram recolhidas, de cada processo, as listas de prescrição propostas aquando da alta. Contabilizaram-se e categorizaram-se os fármacos prescritos. Admitiu-se como polifarmácia a prescrição de quatro ou mais fármacos. Empregaram-se os critérios de Beers 2015 para identificar fármacos potencialmente inapropriados em idosos e registaram-se os fármacos cuja recomendação é sua evicção neste grupo etário. As listas de prescrição foram analisadas com a aplicação ePocrates para pesquisar interações medicamentosas potenciais. Admitiram-se aquelas consideradas mais graves pela aplicação (contra-indicadas ou a evitar). Consideraram-se interações farmacodinâmicas (aquelas em que os fármacos directamente potenciam ou antagonizam os seus efeitos no organismo) ou farmacocinéticas (aquelas em que um fármaco perturba a absorção, metabolização ou excreção do outro). Foram ainda extraídos dados concernentes à idade, sexo, comorbilidades do doente e residência em lar. As comorbilidades encontravam-se codificadas conforme o *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 9th revision*. O seu diagnóstico foi realizado pelo médico assistentes do doente. O índice de comorbilidades de Charlson foi utilizado para estimar a gravidade das comorbilidades. Comparando os géneros, as diferenças entre variáveis contínuas foram avaliadas com o teste t de *Student* ou

de Welch consoante a igualdade de variâncias. Na comparação das variáveis categóricas utilizou-se o teste do χ^2 . Estudou-se a correlação entre número de fármacos prescritos a presença de FPI através do coeficiente de Pearson. O mesmo foi aplicado para a correlação entre número de fármacos e IMP. Realizou-se dois modelos de regressão logística, um para a presença de FPI e outro para a presença de IMP, com o intuito de pesquisar co-variáveis preditoras. Realizou-se dois modelos de regressão logística, um para a presença de FPI e outro para a presença de IMP, com o intuito de pesquisar co-variáveis preditoras. Numa primeira etapa, excluíram-se covariáveis cujo $p > 0,500$ e $\beta < 1,0$, seleccionando-se as restantes para o modelo final. Os dados foram consultados através da aplicação de processo clínico electrónico SEIS-RAM, agregados usando o Microsoft Excel® 2010 e tratados estatisticamente com o IBM SPSS® versão 19.0. Adoptou-se o limiar de significado estatístico de $p < 0,05$.

Resultados

As características da amostra estão explicitadas na Tabela 1. Verificou-se predomínio do sexo feminino (302 doentes, 71,6%). A polifarmácia foi identificada em 296 casos (70,1%). Em 258 prescrições (61,1%) foi identificado pelo menos um FPI a evitar segundo os critérios de Beers 2015. Em 54 (12,8%) doentes foi identificada pelo menos uma IMP grave.

Identificou-se diferenças com significado estatístico ($t(204,1) = 2,994$; $p = 0,003$) nas médias de fármacos prescritos aos homens ($6,2 \pm 3,2$ fármacos) e às mulheres ($5,2 \pm 2,9$ fármacos). O mesmo se constatou entre as médias de FPI por prescrição (homens: $1,1 \pm 0,8$ fármacos; mulheres: $0,8 \pm 0,8$ fármacos; t

Tabela 3: Interações medicamentosas potenciais graves (n = 70 interações)

Interações medicamentosas potenciais	n	%
Interações farmacodinâmicas	41	58,5
- Hemorragia incluindo gastrointestinal		
- - Ácido acetilsalicílico + dipiridamol	8	11,4
- - Clopidogrel + fluoxetina	6	8,6
- - Ácido acetilsalicílico + clopidogrel	3	4,3
- - Ácido acetilsalicílico + diclofenac	1	1,4
- Depressão do estado de consciência		
- - Diazepam + morfina	6	8,6
- - Haloperidol + risperidona	1	1,4
- - Bromazepam + tramadol	1	1,4
- - Lorazepam + tramadol	1	1,4
- Perda de eficácia (do primeiro fármaco)		
- - Alopurinol + ácido acetilsalicílico	4	5,7
- - Bisoprolol + naproxeno	1	1,4
- Síndrome serotoninérgica		
- - Fluvoxamina + paroxetina	2	2,9
- Acidose láctica		
- - Metformina + topiramato	2	2,9
- Hipotensão ortostática e hipercalemiemia		
- - Zofenopril + valsartan	2	2,9
- - Irbesartan + perindopril	1	1,4
- Arritmias cardíacas incluindo prolongamento do QT		
- - Alfuzosina + amiodarona	1	1,4
- - Haloperidol + clorpromazina	1	1,4
Interações farmacocinéticas	29	41,5
- Redução absorção intestinal		
- - Captopril + esomeprazol	1	1,4
- - Captopril + pantoprazol	1	1,4
- Redução do metabolismo hepático		
- - Clopidogrel + omeprazol	6	8,6
- - Diazepam + fluoxetina	5	7,1
- - Diltizem + fenitoina	5	7,1
- - Amiodarona + sinvastatina	4	5,7
- - Clopidogrel + esomeprazole	4	5,7
- - Fluvoxamina + sinvastatina	2	2,9
- - Verapamil + alprazolam	1	1,4

(420) = -2,847; $p = 0,005$) e nas IMP por prescrição (homens: $0,2 \pm 0,3$ fármacos; mulheres: $0,1 \pm 0,3$ fármacos; $t(420) = 2,593$; $p = 0,005$). Verificou-se uma correlação positiva entre número de fármacos e FPI ($r = 0,421$; $p < 0,001$) bem como entre número de fármacos e IMP ($r = 0,294$; $p < 0,001$).

A Tabela 2 descreve a prevalência e distribuição dos FPI segundo a classificação Beers 2015. A classe mais frequente foi a das benzodiazepinas (108 prescrições, 28,3%), seguida da classe dos antipsicóticos (76 prescrições, 19,9%). A Tabela 3 mostra a prevalência e distribuição das IMP graves segundo a natureza farmacológica. Prevaleram as interações de natureza farmacodinâmica (41 interações, 58,5%). Destacaram-se aquelas que predisõem a hemorragia (18 prescrições, 25,5%). Os resultados das regressões logísticas estão demonstrados na Tabela 4.

Para a variável dependente presença de IMP graves, no modelo final (Nagelkerke R^2 0,203; Hosmer-Lemeshow $\chi^2(6) = 5,185$; $p = 0,520$) surgiram como variáveis preditoras com significado estatístico: polifarmácia (Wald (1) = 3,942; *odds ratio* [OR] 2,733; $p = 0,047$) e presença de doença cerebrovascular (Wald (1) = 18,106; OR 6,113; $p < 0,001$). Enquanto para a presença de FPI, para o modelo final (Nagelkerke R^2 0,277; Hosmer-Lemeshow $\chi^2(6) = 8,614$; $p = 0,197$) apuraram-se a polifarmácia (Wald (1) 22,630; OR 3,314; $p < 0,001$), a presença de demência (Wald (1) = 19,877; OR 6,712; $p < 0,001$) e hiperplasia prostática (Wald (1) = 7,300; OR 6,813; $p = 0,005$).

Discussão

Estes resultados permitem aferir que a polifarmácia é comum nas prescrições dos doentes muito idosos aquando da alta. De facto, existiam 155 casos (36,7%) com sete ou mais fármacos na prescrição. Estudos internacionais recentes também demonstram prevalências elevadas de polifarmácia em doentes idosos, variando entre 56,6% e 88,0%. Os resultados também apontam que a maioria dos doentes (61,1%) apresentava na sua terapêutica pelo menos um FPI, incluindo os 22 casos (5,2%) em que se identificava três FPI. A prevalência de FPI em idosos reportada na literatura varia entre 18,0% e 88,0%, usando os critérios de Beers. Os estudos são concordantes com a prescrição elevada de depressores do sistema nervoso central (benzodiazepinas, antipsicóticos e hipnóticos não benzodiazepínicos).⁷⁻⁹ Numa comparação de frequências de FPI entre idosos com menos de 80 anos e os restantes, verificou-se um aumento da prescrição de benzodiazepinas no último grupo.⁷ Assim, os autores desse estudo colocaram a hipótese de se dever à maior prevalência de demência e insónia nesse grupo. No nosso trabalho, debruçando-se sobre nonagenários, a demência encontrava-se entre os preditores de presença de FPI, pelo que uma das justificações para a alta prevalência dessas classes poderá ser a necessidade do controlo sintomático dessa patologia. Outro preditor foi a presença de hiperplasia benigna da próstata cuja terapêutica farmacológica inclui antagonistas adrenérgicos α_1 . Esta classe constitui FPI segundo a classificação de Beers. Os estudos

Tabela 4: Análise por regressão logística de factores associados a presença de interações medicamentosas e de fármacos potencialmente inapropriados.

Evento predito: presença de interações medicamentosas potenciais graves					
Factor	B	Wald	gl	OR	p
Sexo masculino	0,235	0,519	1	1,265	0,471
Polifarmácia	1,005	3,942	1	2,733	0,047
Índice de Charlson > = 3	0,875	0,637	1	2,399	0,425
Doença cerebrovascular	1,810	18,106	1	6,113	< 0,001
Evento predito: presença de fármacos potencialmente inapropriados					
Factor	B	Wald	gl	OR	p
Sexo masculino	0,319	1,752	1	1,376	0,262
Polifarmácia	1,98	22,630	1	3,314	< 0,001
Índice de Charlson > = 3	0,452	3,172	1	1,573	0,155
Demência	1,903	19,877	1	6,712	< 0,001
Hiperplasia prostática	1,918	7,300	1	6,813	0,005

gl – graus de liberdade. OR – odds ratio.

são unânimes em considerar o número de fármacos por prescrição como um factor preditor de FPI, resultado que também verificámos.^{7-9,11} Contudo, apresentam outros preditores como: número de comorbilidades, idade e sexo.⁷⁻⁸ No nosso trabalho, não se verificou associação com essas variáveis. Pesou mais a comorbilidades *per se* (ex.: demência, hiperplasia prostática), que implicam a prescrição de FPI, do que o somatório de comorbilidades ou índice de comorbilidades. O mesmo se verificou para o género. Apesar de haver maior prescrição relativa de FPI no sexo masculino, esta pode ser justificada com as comorbilidades típicas do homem idoso (ex.: hiperplasia prostática). Pela capacidade nefrotóxica, risco hemorrágico e de descompensação cardíaca, os anti-inflamatórios não esteróides merecem particular destaque. A prevalência foi de facto mais baixa do que a apresentada por outros estudos.⁵ Cinquenta e quatro casos (12,8%) apresentavam interações medicamentosas graves, destacando-se 5 casos com três IMP. A prevalência de IMP graves reportada na literatura varia entre 4,7% e 35,0%.¹²⁻¹⁴ A polifarmácia foi a variável correlacionada com a identificação de IMP unânime entre os estudos, facto que também demonstrámos.¹²⁻¹⁷ Além desse factor, identificámos a doença cerebrovascular. As IMP graves mais frequentes foram aquelas que implicavam risco hemorrágico, incluindo associação de antiagregantes plaquetários. Noutros trabalhos que se debruçaram sobre as interações

medicamentosas em idosos em regime de ambulatório, foram identificadas outras patologias, nomeadamente: depressão e demência,¹⁴ diabetes *mellitus*, hipertensão arterial e cardiopatia.¹⁶ Nesses trabalhos, os riscos potenciais mais frequentes foram a depressão do estado de consciência, hipotensão e arritmias cardíacas, respectivamente. Deste modo, tal como para os FPI, a IMP graves também se relacionam com as patologias do doente derivado à necessidade de prescrição de fármacos com capacidade de interacção, alguma delas com intuito terapêutico (ex.: associação entre ácido acetilsalicílico e dipiridamol).

A natureza de interacção farmacológica mais frequente foi farmacodinâmica. O mesmo ocorreu nos estudos que fizeram essa aceção.¹⁷ Um número substancial prende-se com a necessidade terapêutica como referido. Porém, maioritariamente tem potencial nefasto e deverão ser alvo de consideração clínica redobrada. Merecem, ainda, particular atenção as interações farmacocinéticas, uma vez que dado o processo de envelhecimento, muitos dos sistemas de absorção, metabolização e excreção dos fármacos já estão alterados, e assim, acrescentando imprevisibilidade àquela que seria espectável na interacção. Apesar do esforço de tornar este estudo o mais rigoroso possível, são reconhecidas certas limitações. Em primeiro lugar, a amostra de conveniência encontrada limita-se àqueles que foram internados no serviço de Medicina Interna. Em segundo lu-

gar, os critérios usados para identificar FPI, os critérios de Beers, e para pesquisar IMP, a aplicação ePocrates, são baseados em formulários terapêuticos estrangeiros, tendo-se identificado de omissão de certos fármacos utilizados em Portugal (ex.: metamilazol, ciamemazina e triflusal).

Conclusão

Nesta amostra de nonagenários madeirenses, verificou-se que a polifarmácia aquando da alta do serviço de Medicina Interna é frequente. Esta apresenta-se como preditora da prescrição de fármacos potencialmente inapropriados, segundo os critérios Beers 2015, e com a presença de interações medicamentosas potenciais. Para o surgimento dessas duas situações pesaram ainda as comorbilidades particulares de cada doente. Os clínicos devem estar alerta aquando da introdução de novos fármacos na terapêutica dos doentes muito idosos. Para auxiliá-los nesta tarefa existem soluções informáticas. Contudo estas carecem de validação para o formulário farmacológico português. ■

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

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

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

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

Correspondência: Luís Marote - lmarote@live.com
Serviço de Medicina Interna, Hospital Central do Funchal,
Funchal, Portugal
Avenida Luís de Camões, nº 57, 9004-514 Funchal

Recebido: 19/11/2016

Aceite: 02/01/2017

REFERÊNCIAS

- Instituto Nacional de Estatística. Censos 2011 Resultados Definitivos - Região Autónoma da Madeira. Lisboa: INE; 2012.
- Hubbard R, O'Á Mahony M, Woodhouse K. Medication prescribing in frail older people. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69:319-26.
- Fick D, Semla T, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, DuBeau C, et al. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:2227-46.
- Muhlack D, Hoppe L, Weberpals J, Brenner H, Schöttker B. The Association of Potentially Inappropriate Medication at Older Age With Cardiovascular Events and Overall Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(3):211-220
- Hines L, Murphy J. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011; 9(6): 364-77
- Dallenbach M, Bovier P, Desmuelles J. Detecting drug interactions using personal digital assistants in an out-patient clinic. *Q J Med.* 2007; 100:691-7
- Mo L, Ding D, Pu SY, Liu QH, Li H, Dong BR, et al. Patients aged 80 years or older are encountered more potentially inappropriate medication use. *Chin Med J.* 2016;129:22-7.
- Nam Y, Han J, Kim J, Bae J, Lee K. Prescription of potentially inappropriate medication in Korean older adults based on 2012 Beers Criteria: a cross-sectional population based study. *BMC Geriatrics.* 2016; 16:118.
- Pasina L, Djade C, Tettamanti M, Franchi C, Salerno F, Corrao S, et al. Prevalence of potentially inappropriate medications and risk of adverse clinical outcome in a cohort of hospitalized elderly patients: results from the REPOSI Study. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39:511-5.
- Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 68: 936-47.
- Nishtala P, Bagge M, Campbell A, Tordoff J. Potentially inappropriate medicines in a cohort of community-dwelling older people in New Zealand. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14:89-93.
- Magro L, Conforti A, Del Zotti F, Leone R, Iorio ML, Meneghelli I, et al. Identification of severe potential drug-drug interactions using an Italian general-practitioner database. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64:303-9.
- Nobili A, Pasina L, Tettamanti M, Lucca U, Riva E, Marzona I, et al. Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database. *J Clin Pharm Ther.* 2009;34:377-86.
- Bogetti-Salazar M, González-González C, Juárez-Cedillo T, Sánchez-García S, Rosas-Carrasco O. Severe potential drug-drug interactions in older adults with dementia and associated factors. *Clinics.* 2016;71:17-21.
- Kashyap M, D'Á Cruz S, Sachdev A, Tiwari P. Drug-drug interactions and their predictors: Results from Indian elderly inpatients. *Pharm Pract.* 2013;11:191-5.
- Secoli R, Figueras A, Lebrão L, de Lima F, Santos L. Risk of potential drug-drug interactions among Brazilian elderly: a population-based, cross-sectional study. *Drugs Aging.* 2010; 27:759-70.
- Patel P, Rana D, Suthar J, Malhotra S, Patel V. A study of potential adverse drug drug interactions among prescribed drugs in medicine outpatient department of a tertiary care teaching hospital. *J Basic Clin Pharm.* 2015; 5: 44.