

Interações farmacológicas – Um trabalho de investigação

Drug Interactions – Investigation Work

Penetra J.M.¹, Santiago L.M.², Magalhães A.R.³, Domingues C.¹, Reis M.T.¹

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

RESUMO

Introdução: A multimorbilidade/polifarmacologia e consequentes interações medicamentosas são uma realidade nos idosos. O médico pode recorrer a plataformas online para garantir a segurança da sua prescrição. **Objetivo:** Estudar a prevalência e gravidade das potenciais interações medicamentosas de uma amostra de idosos de uma USF e identificar as graves mais frequentes.

Metodologia: Estudo observacional em junho/17 a amostra aleatória (IC 95%; ME 5% e resp de 50%) dos idosos que recorreram à consulta programada de 2 médicos. Registaram-se os dados epidemiológicos e a terapêutica. Utilizou-se a plataforma Medscape–Multi-drug Interaction Checker® para classificar as interações. Análise estatística descritiva e inferencial.

Resultados: 117 idosos, idade 74 ± 7 ($\mu \pm dp$), 43% masculino, as mulheres eram mais velhas ($p=0.004$). 97% tomavam um ou mais fármacos ($\mu 6 \pm 3$ fármaco/pessoa) e 73% tinham interações ($\mu 7 \pm 7$). Encontraram-se 572 possíveis interações em 85 doentes, 60 graves ($n=44$; 38% pessoas), 363 para monitorizar ($n=76$; 65% pessoas) e 149 minor ($n=51$; 44% pessoas). Idade superior e mais fármacos associaram-se a mais interações totais e para monitorizar ($p<0.05$). Não houve diferença na existência de interações graves por idade, sexo ou nº de fármacos. As interações graves mais frequentes foram associadas ao risco aumentado de 1) rabdomiólise/miopatia (30% - estatinas); 2) antagonismo farmacodinâmico e diminuição da função renal em 25% (anti hipertensores + AINEs); 3) síndrome serotoninérgica em 18% (coadministração de antidepressivos); 4) aumento do intervalo QT (8%); 5) aumento dos níveis de varfarina (8%) e 6) toxicidade da digoxina (7%).

Discussão/Conclusão: As interações medicamentosas foram muito frequentes e as mais graves relacionaram-se com a dislipidemia, hipertensão e depressão. O domínio destes fármacos é fundamental para a segurança dos doentes.

Palavras chave: interações medicamentosas, idoso, centros de saúde.

ABSTRACT

Introduction: multimorbidity along with polypharmacy in the elderly can lead to important pharmacological interactions, which are very common. Doctors can use decision platforms to guarantee a safe prescription. **Objectives:** to study the pharmacological interactions in a sample of elderly in a health unit and recognize the most serious ones.

Methods: observational study of a random sample (CI 95%; ME 5% and response rate of 50%) of the elderly having a medical appointment. Epidemiological data and the drugs prescribed were listed. The platform Medscape–Multi-drug Interaction Checker® was used to identify and classify the interactions. Descriptive and inferential statistics were performed.

Results: We studied 117 elderly, aged 74 ± 7 ($\mu \pm dp$), 43% males. Women were older ($p=0.004$). 97% took at least one drug ($\mu 6 \pm 3$ drugs/person) and 73% had at least one interaction ($\mu 7 \pm 7$). There were 572 interactions in 85 patients, 60 serious ($n=44$; 38% of people of the total sample), 363 to monitor ($n=76$; 65% people) and 149 minor ($n=51$; 44%). To be older and to take more drugs was associated to having more interactions (global and to monitor) ($p<0.05$). Having a serious interaction did not relate to age, sex or number of drugs. The most frequent serious interactions were associated to a higher risk of 1) rhabdomyolysis/myopathy (30% - statins), 2) pharmacodynamic antagonism/low kidney function (25% - antihypertensive and non-steroidal anti-inflammatory drugs); 3) serotonergic syndrome (18% - antidepressants); 4) prolongation of QT interval (8%); 5) high levels of warfarin (8%) and 6) digoxin toxicity (7%).

Discussion/Conclusion: Drug interactions were very frequent and the most serious were related to dyslipidemia, hypertension and depression. Family physicians must be familiar with these drugs to reassure patient's safety.

Keywords: drug interactions, aged, healthcare.

¹ Médica Interna de Medicina Geral e Familiar. USF Topázio – Centro de Saúde de Eiras, Coimbra, Portugal

² Assistente Graduado Sênior de Medicina Geral e Familiar na USF Topázio. Professor da FMUC e da UBI. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. USF Topázio.

³ Médica Especialista de Medicina Geral e Familiar. USF Topázio – Centro de Saúde de Eiras, Coimbra, Portugal

Autor para correspondência: Joana Montenegro Penetra. Usf Topázio, Centro de saúde de Eiras. Rua Dr. João Pinheiro, 3020-171 Eiras; jmpenetra@gmail.com

Submetido/Submitted: : 22 fevereiro 2018 | Aceite/Accepted: 25 maio 2018

INTRODUÇÃO

A inversão das pirâmides etárias e a esperança média de vida crescente têm levantado verdadeiros desafios à prescrição médica. Se por um lado o aumento da idade acarreta um maior número de diagnósticos e conseqüentemente mais fármacos prescritos, por outro, ao envelhecimento deve estar inerente uma maior preocupação com a segurança medicamentosa devido às características próprias da pessoa idosa. Entende-se multimorbilidade como a presença de duas ou mais doenças crónicas na mesma pessoa, sendo que nenhuma delas é considerada mais importante do que a(s) outra(s). Em Portugal esta realidade ronda 70% dos doentes adultos dos cuidados de saúde primários¹. A multimorbilidade associa-se a piores resultados em saúde² incluindo pior funcionalidade³, menor qualidade de vida^{2,4} e maior mortalidade. Uma vez que as guidelines disponíveis são sobretudo orientadas para a abordagem isolada de cada doença, é frequente que à multimorbilidade se associe a poli medicação⁵. A utilização inapropriada de fármacos está associada a um aumento dos efeitos adversos, das admissões hospitalares e da mortalidade^{6,7}. Dos vários problemas relacionados com a toma de múltiplos fármacos, incluindo erros na prescrição, dosagem, armazenamento e efeitos adversos, sobressaem as interações medicamentosas como fonte de iatrogenia. Quando dois fármacos são prescritos em simultâneo, pode haver uma ação sinérgica com aumento da eficácia, redução dos efeitos tóxicos ou maior duração do efeito terapêutico mas pelo contrário pode surgir diminuição da eficácia ou toxicidade. Estas inte-

rações podem ser farmacêuticas/físico-químicas (incompatibilidade fora do organismo), farmacocinéticas (relativas à absorção, distribuição, metabolismo ou eliminação do fármaco) ou farmacodinâmicas, relativas ao efeito do medicamento no organismo (sinergismo, antagonismo). Os idosos, devido às suas características particulares (redução da distribuição corporal da água, da função hepática e renal) são mais suscetíveis a estas interações. Adicionalmente, as interações podem ser classificadas em minor, a monitorizar ou graves, consoante o impacto das mesmas no organismo. No primeiro caso muitas vezes não terão relevância clínica, no segundo deve haver uma vigilância acrescida ou pode ser necessária diminuição da dose, enquanto no caso das graves é imperativa uma modificação da terapêutica. É papel do médico conhecer bem as características dos fármacos que prescreve, realizando uma prática centrada na prevenção quaternária, evitando medicação desnecessária, prevenindo as interações e garantindo a segurança dos seus utentes. Felizmente, na era de desenvolvimento atual, a tecnologia dispõe de ferramentas muito úteis que podem contribuir para uma melhor prestação de cuidados. Especificando, existem vários instrumentos de apoio à prescrição que permitem ao profissional de saúde tomar decisões informadas sobre os fármacos mais apropriados a prescrever ou a remover da medicação crónica. Como exemplos destacam-se os critérios de Beers⁸ ou de STOPP and SART⁹. Adicionalmente, estão disponíveis plataformas online que detetam interações farmacológicas potenciais, permitindo ao médico certificar-se do risco de cada

tabela terapêutica em plena consulta. Para este trabalho, os autores selecionaram a plataforma de apoio à prescrição do Medscape® (Multi-Drug Interaction Checker), reconhecida internacionalmente, acessível em qualquer motor de busca ou em aplicação em tablet ou smartphone. Esta plataforma, para além de gratuita, simples de manusear e rápida, classifica as potenciais interações consoante a sua gravidade, sugerindo ao clínico alternativas menos prejudiciais ou doses mais adequadas. Assim, a utilização da terminologia “interação” ao longo deste trabalho não diz respeito a um evento observado na prática clínica na amostra estudada, mas a um potencial efeito resultante da utilização simultânea de dois fármacos, segundo a plataforma Medscape. Objetivos: Estudar a prevalência e gravidade das interações medicamentosas de uma amostra de idosos (≥ 65 anos) de uma unidade de saúde familiar (USF) na região centro do país. Definir as potenciais interações graves mais frequentes na prescrição destes médicos, principais fármacos/ classes farmacológicas envolvidas e potencial iatrogenia secundária.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizámos um estudo observacional em junho de 2017, tendo sido selecionada uma amostra aleatória (IC 95%; ME 5% e resposta de 50%) dos idosos

(≥ 65 anos) que recorreram a consulta programada nos meses de janeiro e fevereiro de 2017 de 2 médicos de uma USF do centro de Portugal. Registámos os dados epidemiológicos dos doentes e recorremos à plataforma de Prescrição Eletrónica de Medicamentos (PEM) para verificar quais os fármacos prescritos durante o período de setembro 2016 a fevereiro de 2017 por via oral. Utilizámos a plataforma online de apoio à prescrição Medscape–Multi-Drug Interaction Checker® para verificar o número total de interações e classificá-las em Grave, A Monitorizar ou Minor. Analisámos as interações graves individualmente. Realizámos análise estatística descritiva e inferencial.

RESULTADOS

Estudámos 117 idosos com uma média de idades de 74 ± 7 ($\mu \pm dp$). 43% da amostra era do sexo masculino, sendo as mulheres significativamente mais velhas ($p=0.004$). Dos doentes estudados, 97% tomavam pelo menos um fármaco e por pessoa registou-se uma média de 6 ± 3 fármacos. No que diz respeito às interações, 73% dos idosos tinham pelo menos uma interação farmacológica, numa média de 7 ± 7 . A tabela 1 apresenta uma análise descritiva das pessoas sob terapêutica farmacológica quanto ao número de fármacos, interações e classificação das mesmas.

Tabela 1. Fármacos, interações e tipos de interação nos doentes sob terapêutica farmacológica

	Fármacos	Interações	Graves	Monitorizar	Minor
N	113	85	44	76	51
Média / pessoa	6,2	6,7	1,4	4,8	2,9
Desvio padrão	3,3	7,5	,6	4,9	3,5
Mínimo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Máximo	17,00	45,00	3,00	31,00	22,00

Identificámos um total de 572 possíveis interações farmacológicas em 85 doentes, 60 destas consideradas graves pela plataforma (n=44; 38% do total das pessoas), 363 para monitorizar (n=76; 65% amostra total) e 149 minor (n=51; 44% pessoas) (tabela 2).

Tabela 2. Classificação das interações por gravidade em número, pessoas afetadas e percentagem

Interações	Nº (%)	Pessoas	% Pessoas
Graves	60 (10%)	44	38%
Monitorizar	363 (63%)	76	65%
Minor	149 (26%)	51	44%
Total	572	-	-

As tabelas que se seguem (3 a 5) dizem respeito à análise inferencial e relacionam as interações com o sexo, idade do doente e número de fármacos.

Tabela 3. Relação entre o número de fármacos, interações e tipo de interação com o sexo do doente

	Sexo	N	Média	Desvio Pa- drão	P
N Fármacos	Homem	49	5,5	2,9	0,052(*)
	Mulher	64	6,7	3,4	
N Interações	Homem	35	5,2	5,0	0,108 (**)
	Mulher	50	7,8	8,7	
Graves	Homem	14	1,4	,5	0,960 (**)
	Mulher	30	1,4	,6	
Monitorizar	Homem	30	3,9	3,6	0,208 (**)
	Mulher	46	5,3	5,6	
Minor	Homem	18	2,5	2,3	0,531 (**)
	Mulher	33	3,2	4,0	

(*)Mann-Whitney Test; (**) Student t test

Tabela 4. Relação entre o número de fármacos, interações e tipo de interação e a idade do doente

	Idade	N	Média	Desvio Padrão	p
N Fármacos	< 73 anos	53	5,6	2,9	0,156
	≥ 73 anos	60	6,6	3,5	(*)
N Interações totais	< 73 anos	37	4,7	3,8	0,027
	≥ 73 anos	48	8,3	9,1	(**)
Graves	< 73 anos	19	1,4	,6	0,569
	≥ 73 anos	25	1,3	,6	(**)
Monitorizar	< 73 anos	33	3,5	2,9	0,042
	≥ 73 anos	43	5,8	5,8	(**)
Minor	< 73 anos	19	1,7	,9	0,051
	≥ 73 anos	32	3,7	4,2	(**)

(*)Mann-Whitney Test; (**) Student t test

Tabela 5. Relação entre o número de fármacos e o número e tipo de interações

	N Fármacos	N	Média	Desvio Padrão	Std. Error Mean
N Interações totais	Até 5	24	2,5	2,1	0,001 (*)
	≥ 6	61	8,4	8,1	
Graves	Até 5	11	1,2	,4	0,230(*)
	≥ 6	33	1,4	,6	
Monitorizar	Até 5	19	1,9	2,0	0,003(*)
	≥ 6	57	5,7	5,2	
Minor	Até 5	8	1,1	,4	0,115(*)
	≥ 6	43	3,3	3,7	

(*)Student t test

As pessoas mais velhas e aquelas com prescrição de maior número de fármacos associaram-se a mais interações totais e para monitorizar ($p < 0.05$). Não houve diferença significativa na existência de interações graves por idade, sexo ou número de fármacos prescritos. A tabela 6 descreve as interações graves e os fármacos envolvidos. No caso de uma das interações graves, a plataforma alertou para a contraindicação absoluta da utilização simultânea destas duas moléculas (amitriptilina + indapamida).

Tabela 6. Interações graves: tipo de interação e fármacos envolvidos

Tipo de Interação Grave	Fármaco 1	Fármaco 2	%
Rabdomiólise / miopatia	Estatinas	Fenofibrato Colchicina Claritromicina Amlodipina Diltiazem Nifedipina	30%
Antagonismo farmacodinâmico e diminuição da função renal	Anti-hipertensores	AINEs (80% AAS)	25%
Síndrome Serotoninérgico	Antidepressivos		18%
Aumento do QT	Indapamida / Amitriptilina (contraindicada) Fluoxetina / Venlafaxina / Amiodarona		8%
Aumento dos níveis da Varfarina	Varfarina	Ceftriaxone Trazodona Azitromicina Amiodarona Escitalopram	8%
Toxicidade da Digoxina	Digoxina	Colchicina Pantoprazol Azitromicina	7%

AINEs: anti-inflamatórios não esteroides

As interações graves mais frequentes foram associadas ao risco aumentado de 1 - rabdomiólise/miopatia em 30% dos casos; 2 - antagonismo farmacodinâmico e diminuição da função renal em 25%; 3 - síndrome serotoninérgico em 18%; 4 - aumento do intervalo QT (8%); 5 - aumento dos níveis de varfarina (8%) e 6 - toxicidade da digoxina (7%).

DISCUSSÃO

97% dos idosos da nossa amostra encontravam-se sob terapêutica farmacológica, semelhante aos 96.6% do estudo de Ferreira, R et al realizado nos cuidados primários no norte de Portugal em 2007¹⁰. A medicação crónica incluía em média 6 fármacos por pessoa e detetou-se um potencial de interações terapêuticas em 73% dos casos. Comparando com um grupo de estudos de 6 países europeus com 1601 idosos, a média de fármacos foi semelhante (n=7) mas apenas 46% tomavam fármacos com potencial de interação¹¹. Quanto ao tipo de interações, a maioria foram para monitorizar (63%), seguidas das minor (26%) e das graves (10%). Num trabalho semelhante realizado no Brasil, a percentagem de interações graves no total rondou os 21.2%; valor superior ao presente estudo¹². Na nossa amostra a prevalência das interações graves foi de 38% dos utentes analisados, valor inferior a outros estudos semelhantes (47.4% da amostra)¹³. Apesar de neste estudo a idade por si só não se associar à toma de mais medicamentos, houve um maior número de interações totais e a monitorizar nos indivíduos mais velhos. À semelhança de outros trabalhos^{6,12}, a toma de um maior número de fármacos associou-se a maior potencial de interação medicamentosa de forma global. Por outro lado, o número de interações graves foi independente do número de fármacos, o que demonstra a importância acrescida de o clínico ter conhecimento dos fármacos específicos a evitar usar em simultâneo nos idosos. No que diz respeito às interações farmacológicas em si, as interações graves mais frequentes foram associadas ao ris-

co aumentado de rabdomiólise, antagonismo farmacodinâmico e diminuição da função renal, síndrome serotoninérgica, aumento do intervalo QT, aumento dos níveis de varfarina e toxicidade da digoxina. Os principais fármacos envolvidos foram anti hipertensores, antidepressivos e anti dislipidémicos. No decorrer do trabalho, o programa alertou para a existência de uma contraindicação absoluta (amitriptilina e indapamida): essa utente foi convocada.

Refletindo sobre os principais fármacos envolvidos nas interações, os resultados são preocupantes porque alguns estudos demonstram que estes são os fármacos mais prescritos em Portugal nos cuidados primários. Um trabalho em Lisboa identificou os anti hipertensores, os sedativos/tranquilizantes/hipnóticos e os anticonceivos orais como os três grupos de fármacos mais usados por ordem decrescente¹⁴. No Porto, os medicamentos crónicos mais frequentes numa amostra foram os psicofármacos, anti hipertensores, contraceivos orais, anti dislipidémicos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e anticoagulantes¹⁰. As interações encontradas no presente artigo são idênticas às encontradas noutros trabalhos. Um estudo no Brasil, por exemplo, apresentou resultados semelhantes, com o risco de rabdomiólise, a toxicidade da digoxina e o antagonismo entre anti hipertensores e AINEs a aparecer em posição de destaque¹². Analisando os dados deste trabalho, impõe-se uma reflexão sobre a qualidade da prescrição e os principais fármacos a evitar para garantir a segurança da prescrição no idoso. Curiosamente, as conclusões vão ao encontro das recomendações dos critérios de Beers⁸:

evitar a digoxina como primeira linha na fibrilhação auricular, evitar antidepressivos, sobretudo tricíclicos; procurar alternativas aos anti-inflamatórios não esteroides, sobretudo em doentes com patologia cardíaca ou renal; utilizar criteriosamente os anti hipertensores e vigiar atentamente quando são necessários mais que um em simultâneo. Segundo um estudo americano⁷, há 11 fármacos responsáveis pela maioria das potenciais interações: furosemida, digoxina, prednisona, teofilina, enalapril, nifedipina, proclorperazina, ranitidina, glibenclamida, fenitoína e ácido acetilsalicílico. Alguns trabalhos referem igualmente os fármacos prescritos com maior potencial de interação, no geral semelhantes a este estudo, destacando os cardiovasculares (hidroclorotiazida, captopril, furosemida, digoxina, espironolactona, sinvastatina, losartan, verapamil, amiodarona, atenolol, fibratos e diltiazem) e os antiagregantes/anticoagulantes (ácido acetilsalicílico, ticlopidina e varfarina)¹³. Conhecer estes dados é fundamental porque alerta os profissionais para os principais fármacos envolvidos, incentivando a sua remoção sempre que não são necessários e estimulando um conhecimento aprofundado sobre estas moléculas de forma a detetar e prevenir potencial iatrogenia. Na realização deste trabalho surgiram algumas limitações: por um lado fala-se de potencial de interação, dado que esta não ocorre de forma semelhante em todos os indivíduos e o facto de ser prescrito não garante a adesão à terapêutica pela parte do doente nem a ocorrência de uma interação com importância clínica. Um período semestral pode ser insuficiente para obter a medicação habitual

dos indivíduos, e existem medicamentos prescritos por outros médicos, medicamentos sem receita médica, produtos de ervanária e alimentos ou tóxicos como o álcool que interferem com os medicamentos e não se encontram no processo clínico. Para este trabalho foram considerados fármacos de curta duração como os antibióticos, cujo potencial de interação é temporário. Ao consultar a PEM não é possível detetar as duplicações de fármacos ou substituições (ex: um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) por um antagonista do recetor da angiotensina II (ARA) em caso de tosse). Não foram contemplados medicamentos por outras vias que não a oral (os inaladores, por exemplo, diminuem as concentrações séricas de potássio). Adicionalmente, a plataforma utilizada não tem em conta a dosagem dos fármacos, existindo várias interações dependentes da dose. Nos utentes a tomar ácido acetilsalicílico, por exemplo, as doses eram maioritariamente de 100 mg, estando comprovado que esta dosagem não interfere significativamente com a pressão arterial, não ocorrendo o antagonismo farmacodinâmico descrito previamente. Pelo contrário, sabe-se que doses baixas aumentam a proteção cardiovascular dos indivíduos¹⁵. Por outro lado, por ser uma plataforma em língua inglesa, numa minoria dos casos não foi possível encontrar os fármacos correspondentes. Após a realização deste estudo, surge a necessidade de implementar medidas corretivas para uma melhoria da qualidade de prescrição. A primeira aposta deve ser na prevenção e na educação para a saúde, não descurando as medidas não farmacológicas antes de avançar para os medicamentos. Para

a prevenção de interações, sugerimos a marcação de consultas nos idosos com o intuito de rever a terapêutica farmacológica; estimular os utentes a saber o nome dos seus medicamentos e trazer a medicação para as consultas para detetar duplicações ou fármacos desnecessários. Adicionalmente, pode cada profissional optar por utilizar mais frequentemente um fármaco de cada classe, de forma dominar as suas características, sendo preferível muito saber de poucos medicamentos do que pouco saber de muitos. Como sugestão complementar, pode ser importante a utilização frequente de ferramentas de apoio à prescrição no âmbito da consulta. A nível governamental deverá ser ponderada a inserção de uma plataforma semelhante no programa de registo clínico/prescrição que leve à diminuição dos erros. Por outro lado, a existência de um farmacêutico de família/comunitário poderia ser uma grande mais-valia para evitar complicações. Na elaboração deste trabalho incluíram-se apenas utentes de dois ficheiros por corresponderem aos orientadores de formação dos investigadores. Esta opção pode ter limitado os resultados por vícios de prescrição associados a apenas dois médicos de família, pelo que alargar o trabalho aos restantes ficheiros da unidade pode ser relevante. Realizar este trabalho foi deveras estimulante para os autores, sensibilizando-os para uma problemática tão frequente na sua prática clínica. Numa época em que surgem constantemente novos fármacos, deve ser persistente a preocupação dos profissionais em assegurar que a sua prática traz mais benefícios que riscos para o utente (*primum non nocere* – prevenção quaternária).

Assim, devem ser sempre abordadas cuidadosamente as vantagens de introduzir ou renovar fármacos e as decisões terapêuticas devem ser sempre partilhadas, centradas na pessoa, nas suas preferências e na melhoria da sua qualidade de vida.

CONCLUSÃO

Os idosos avaliados nesta USF do centro de Portugal tomavam em média 6 fármacos por pessoa, havendo risco de interação em 73% dos casos. A maioria das interações foram para monitorizar (63%), seguidas das minor (26%) e das graves (10%). A prevalência das interações graves foi de 38%. Os indivíduos mais velhos e os que tomavam mais fármacos tiveram mais interações totais e a monitorizar, sem diferença nas interações graves. As interações graves mais frequentes foram associadas ao risco aumentado de rabdomiólise, antagonismo farmacodinâmico e diminuição da função renal, síndrome serotoninérgica, aumento do intervalo QT, aumento dos níveis de varfarina e toxicidade da digoxina. Os principais fármacos envolvidos relacionam-se com a hipertensão, dislipidemia e depressão, patologias muito comuns na população portuguesa. O domínio destes fármacos é fundamental para a segurança dos doentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prazeres F, Santiago L. Prevalence of multimorbidity in the adult population attending primary care in Portugal: a cross sectional study. *BMJ open*. 2015;5:, p. e009287. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26408832>
2. Fortin M, Soubhi H, Hudon C, Bayliss

- E, Van den Akker M. Multimorbidity's many challenges. *BMJ*. 2007;p.334:1016
7. URL: <https://www.bmj.com/content/334/7602/1016>
3. Stewart AL, Greenfield S, Hays RD, Wells K, Rogers WH, Berry SD et al. Functional status and well being of patients with chronic conditions. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA*. 1989;p.262:907
13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2754790>
4. Mujica-Mota RE, Roberts M, Abel G, Elliott M, Lyratzopoulos G, Roland M, Campbell J. Common patterns of morbidity and multi morbidity and their impact on health related quality of life: evidence from a national survey. *Qual of Life Res*. 2015; p. 24:909
18. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25344816>
5. Sinnott C, Bradley CP. "Multimorbidity or polypharmacy: two sides of the same coin?". *J Comorb*. 2015; p. 5:29-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5636041/>
6. 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*, 2008; pp. 37(1):96-101. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17933759>
7. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. pp. Vol. 48, n° 2, 2003; p. 133-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14607376>
8. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*, 2015; pp. 63(11):2227-46. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26446832>
9. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and Ageing*, 2015; pp. 44:213-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25324330>
10. Ferreira R. Consumo crónico de medicamentos na população de um centro de saúde. *Rev Port Clín Geral*, 2007; pp. 23:125-32. URL: <http://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/11120>
11. Björkman IK, Fastbom J, Schimdt IK, Bernsten CB, P. Pharmaceutical Care of the Elderly in Europe Research (Peer) Group. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother*. 2002; pp. 36(11):1675-81. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12398558>
12. Venturini CD, Engroff P, Ely LS, Zago LFA, Schroeter G, Gomes I et al. Gender Differences, Polypharmacy, and Potential Pharmacological Interactions in the Elderly. *Clinics* 66.11. 2011;p. 1867-1872. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22086515>
13. Obreli-Neto PR, Nobili A, Marusic S, Pilger D, Guidoni CM, Baldoni-Ade O, 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 Pharm Sci*. 2012; pp. 15(2):344-54. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22579012>
14. Antunes P. Medicação crónica numa lista de utentes. *Rev Port Clin Geral*. 2000; pp. 16: 113-24. URL: <http://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/>

view/9787

15. Costa, AC, Couto MR, Teixeira AA; Sousa T. Aspirina e pressão arterial: efeitos do uso isolado ou em associação com fármacos anti-hipertensores. *Rev Port Cardiol*, 2017, pp.

Volume 36 Pages 551-567 Issues 7-8.
URL: <http://www.elsevier.pt/pt/revistas/revista-portuguesa-cardiologia-334/artigo-resumo/aspirina-e-pressao-arterial-efeitos-do-uso-isolado-S0870255117302895>.