

Reações adversas a medicamentos em idosos: como prevê-las?

Adverse drug reactions in elderly patients: how to predict them?

Maria Cristina Guerra Passarelli¹, Wilson Jacob Filho²

RESUMO

Objetivos: Reações adversas a medicamentos (RAM) apresentam grande importância epidemiológica em idosos em virtude de sua elevada prevalência e potencial para complicações. Este estudo teve como objetivos determinar os fatores de risco para RAM em uma população idosa hospitalizada e, a partir destes, criar um instrumento que permita a sua previsão. **Métodos:** A população do estudo foi composta de 186 idosos (≥ 60 anos) internados na enfermaria de clínica médica de um hospital-escola. Por meio de um método de busca ativa, os pacientes foram avaliados diariamente para pesquisa e diagnóstico de RAM. Os fatores de risco associados foram obtidos por meio de um modelo de regressão logística múltipla e, a partir deles, adotou-se o método de seleção de variáveis *backward* para a criação de um Instrumento de Previsão de RAM. **Resultados:** Entre a população avaliada, 115 pacientes (61,8%) apresentaram no mínimo uma RAM, 91% das quais do tipo A. Os fatores de risco considerados significativos para RAM foram o número de diagnósticos (OR = 1,41; IC 95% [1,06-1,86]), o número de medicamentos (OR = 1,10; IC 95% [1,03-1,17]) e o uso de medicamento inapropriado para idosos (OR = 2,32; IC 95% [1,17-4,58]). Com base nesses dados, é possível calcular o valor de corte do número de medicamentos empregados de tal forma que, se o paciente usar um número de medicamentos superior a esse valor, apresentará risco de RAM superior a 0,5. **Conclusões:** A aplicação do Instrumento de Previsão de RAM permitirá que pacientes sujeitos a maior risco sejam monitorados enquanto usarem medicamentos, aprimorando a qualidade do cuidado.

Descritores: Idoso; Hospitalização; Preparações farmacêuticas/administração e dosagem; Fatores de risco; Previsão de danos

ABSTRACT

Objectives: Adverse drug reactions (ADR) present great epidemiological importance among elderly people because of their high prevalence and potential for complications. This study had the objectives of determining the risk factors for ADR in a hospitalized elderly population and, from these, to create an instrument that would enable their prediction. **Methods:** The study population consisted of 186 elderly people (≥ 60

years) hospitalized in the internal medicine ward of a teaching hospital. Using an active search method, the patients were assessed daily for investigating and diagnosing ADR. The associated risk factors were obtained by means of a multiple logistic regression model and, from these, the backward variable selection method was used to create an ADR Prediction Instrument. **Results:** Among the population evaluated, 115 patients (61.8%) presented at least one ADR (91% were type A). The risk factors considered significant for ADR were the number of diagnoses (OR = 1.41; 95% CI [1.06-1.86]), number of drugs (OR = 1.10; 95% CI [1.03-1.17]) and drug use that was inappropriate for elderly people (OR = 2.32; 95% CI [1.17-4.58]). From these data, a cutoff value for the number of drugs utilized could be calculated, such that if the patient used a number of drugs greater than this, ADR risk greater than 0.5 would be presented. **Conclusions:** Application of the ADR Prediction Instrument will make it possible for patients at greater risk to be monitored while using drugs, thus improving care quality.

Keywords: Elderly people; Hospitalization; Pharmaceutical preparations/administration and dosage; Risk factors; Damage prediction

INTRODUÇÃO

Embora a terapêutica medicamentosa seja essencial para o controle da maioria das doenças, deve-se considerar que não existem fármacos completamente seguros, visto que todos, em maior ou menor grau, podem desencadear uma reação adversa a medicamentos (RAM), definida como “uma resposta nociva e não intencional ao uso de um medicamento que ocorre em associação a doses normalmente empregadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças e/ou para a modificação de funções fisiológicas, excluídos os casos de falha terapêutica”⁽¹⁾.

A importância epidemiológica das RAM é justificada pela sua elevada prevalência – são causa de 3% a 6% das admissões hospitalares em quaisquer idades e em até 24% dos idosos – e por se classificarem em quinto lugar

Trabalho realizado no Centro Hospitalar Municipal de Santo André, Faculdade de Medicina do ABC – FMABC, Santo André (SP), Brasil.

¹ Doutora, Professora da Disciplina de Medicina Interna e Propedêutica da Faculdade de Medicina do ABC – FMABC, São Paulo (SP), Brasil.

² Professor Titular da Disciplina de Geriatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP, São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Maria Cristina Guerra Passarelli – Rua Gaivota 916 – ap. 91 – Moema – CEP 04522-032 – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: 11 5055-4460 – e-mail: mcpassarelli@uol.com.br

Data de submissão: 18/12/2006 – Data de aceite: 13/6/2007

entre todas as causas de óbito, além de representarem 5% a 10% do total dos custos hospitalares⁽²⁾.

O idoso é especialmente vulnerável às RAM em virtude de fatores que o caracterizam: particularidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, presença de múltiplas doenças (comorbidades), uso de número elevado de medicamentos (polifarmácia) e o tipo de medicamentos prescritos (adequados ou inadequados). Cabe aqui esclarecer que determinados medicamentos ou classes de medicamentos não deveriam ser prescritos para indivíduos idosos, por apresentarem risco elevado de reações adversas graves, evidência insuficiente de benefícios e pela existência de opções terapêuticas tão ou mais efetivas e com menos risco. Tais medicamentos, denominados inapropriados para idosos, são definidos por meio de consensos de especialistas, como os critérios de Beers⁽³⁾, muito empregados nos últimos 15 anos na prática clínica, em pesquisa e em educação médica, e estão disponíveis no *site* do Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo: www.cvs.saude.sp.gov.br.

As reações adversas são classificadas conforme sua gravidade em graves, que correspondem às que põem a vida em risco, prolongam a internação ou lhe constituem a causa ou determinam seqüelas permanentes ou significativas, e não-graves⁽¹⁾. Quanto ao mecanismo, classificam-se em: A) bem mais comuns e as mais prevalentes em idosos, esperadas, dose-dependentes e relacionadas aos próprios efeitos farmacológicos dos medicamentos; e B) mais raras e associadas a uma elevada proporção de morbidade e mortalidade, sem dependência da dose ou das propriedades farmacológicas conhecidas dos medicamentos, freqüentemente imunomediadas ou de base genética⁽⁴⁾.

Conclui-se que a chance de prevenir o aparecimento de uma reação adversa constituiria medida altamente desejável, evitando a sua ocorrência ou permitindo a identificação e o tratamento precoces, reduzindo o impacto desta importante causa de morbimortalidade.

OBJETIVOS

Determinar os fatores de risco para RAM em uma população idosa hospitalizada e, a partir destes, criar um instrumento que permita a sua previsão.

MÉTODOS

O estudo foi realizado na enfermaria de Clínica Médica do Centro Hospitalar Municipal de Santo André (hospital-escola da Faculdade de Medicina do ABC), durante o período compreendido entre setembro de 2002 e maio de 2004, após aprovação pela Comissão de Ética em Pesquisa da instituição. Todos os pacientes

idosos (≥ 60 anos) internados no período citado foram considerados elegíveis para a pesquisa, excluindo-se os portadores de condições que impedissem a coleta de dados – como os intubados sob ventilação mecânica e/ou em coma – bem como aqueles já internados em outros setores do hospital pelo menos sete dias antes da admissão na enfermaria de clínica médica, caso em que não haveria possibilidade de diagnosticar com exatidão eventuais reações adversas prévias.

Para cada paciente incluído na pesquisa, preencheu-se um protocolo do qual constavam dados como idade, sexo, escolaridade, história de etilismo, antecedente de reação adversa prévia, diagnósticos, relação de todos os medicamentos empregados e suas doses, relação de exames complementares, descrição de quaisquer intercorrências ou complicações, resultados do Minixame do Estado Mental e da Escala de Atividades da Vida Diária e datas de internação, alta e/ou óbito. Mediante a aplicação de um método de busca ativa⁽⁵⁾, os pacientes foram avaliados diariamente para a pesquisa e diagnóstico de reações adversas a medicamentos. Buscou-se investigar cuidadosamente cada sintoma, sinal ou alteração laboratorial, com o objetivo de identificar o maior número possível de potenciais RAM, para o que se utilizaram fontes bibliográficas específicas sobre o tema⁽⁶⁻⁷⁾. Cada possível RAM foi avaliada conforme seu grau de probabilidade, segundo o algoritmo de Naranjo⁽⁸⁾. As reações identificadas foram classificadas conforme sua gravidade em graves e não-graves e, conforme seu mecanismo, em A e B. Todos os medicamentos empregados foram caracterizados como inapropriados ou não com base nos critérios de Beers em sua versão de 2003⁽³⁾, cabendo esclarecer que os medicamentos foram considerados inapropriados independentemente de diagnósticos de base ou condições mórbidas associadas.

Análise estatística

Procedeu-se a uma análise descritiva construindo, para as variáveis quantitativas, tabelas com médias, desvios-padrão, valores mínimo e máximo e, para as variáveis qualitativas, tabelas com as distribuições de freqüências e porcentagens.

As comparações entre as médias foram feitas segundo técnicas de análise de variância ou teste *t* de *student*, observando se as variâncias eram ou não iguais e a normalidade dos dados. Comparações de proporções foram feitas por meio do teste qui-quadrado.

A determinação de fatores de risco para a ocorrência de RAM foi realizada por meio do ajuste de um modelo de regressão logística múltipla, com a adoção do método *stepwise* para a seleção das variáveis. A seguir realizou-se

novo ajuste, adotando o método de seleção de variáveis *backward*, para a criação de um instrumento de previsão de RAM.

RESULTADOS

Dos 269 pacientes idosos internados durante o período do estudo, 74 (17,9%) foram excluídos pela impossibilidade

da coleta dos dados e 9 (2,2%) porque se recusaram a participar. A população do estudo, portanto, consistiu de 186 idosos, cujas principais características são descritas na tabela 1, dos quais 115 (61,8%) apresentaram no mínimo uma reação adversa a um medicamento durante sua internação, totalizando 199 RAM, equivalendo a uma média de 1,7 por paciente (mínimo: 1, máximo: 8). Do total de reações adversas observadas, 73 foram

Tabela 1. Principais características da população idosa estudada (pacientes com RAM vs. sem RAM)

Característica	RAM		Valor de p
	Sim	Não	
Idade, %			0,953
60-69	38	38	
70-79	38	37	
≥ 80	24	25	
Sexo feminino, %	52	62	0,191
Etilismo, %	10	18	0,126
Quedas, %	36	32	0,650
História prévia de RAM, %	67	70	0,622
Uso de medicamento inapropriado, %	76	54	0,002
Dependência na execução das Atividades da Vida Diária, %	38	31	0,314
Alteração no Miniexame do Estado Mental, %	77	82	0,405
Anos de escolaridade			0,201
0	23	35	
1-3	40	37	
≥ 4	37	28	
Insuficiência renal, %	9	7	0,687
Insuficiência hepática, %	5	4	0,759
Número de diagnósticos (média ± DP; mediana)	3,2 ± 1,2; 3	2,6 ± 1,2; 2	0,003
Número de medicamentos (média ± DP; mediana)	13,6 ± 7,5; 13	9,9 ± 4,5; 9	< 0,001
Dias de hospitalização (média ± DP; mediana)	20,0 ± 14,2; 15	10,4 ± 5,6; 10	< 0,001

RAM. Reações Adversas a Medicamentos

Tabela 2. Reações adversas graves e não-graves

RAM graves	Freqüência	(%)
Insuficiência renal aguda	13	17,8
Hipercalcemia	7	9,6
Hipotensão ortostática	6	8,2
Intoxicação digitalica	5	6,8
Fibrilação atrial aguda	4	5,5
Hemorragia digestiva	4	5,5
Hipoglicemia	4	5,5
Gastrite	3	4,1
Desidratação	2	2,7
Diarréia	2	2,7
Taquicardia paroxística supraventricular	2	2,7
Outras	21	28,7
Total	73	100,0
RAM não-graves	Freqüência	(%)
Hipocalcemia	21	16,7
Rash cutâneo	10	7,9
Hipotensão	9	7,1
Sonolência	9	7,1
Epigastralgia	7	5,6
Desidratação	6	4,8
Diarréia	6	4,8
Vômitos	6	4,8
Hipoglicemia	5	4,0
Hiperglicemia	4	3,2
Náuseas	4	3,2
Tosse	4	3,2
Bloqueio atrioventricular de 1o grau	3	2,4
Cefaléia	3	2,4
Outras	29	23,0
Total	126	100,0

consideradas graves (36,7%) e 126 não-graves (63,3%), conforme consta da tabela 2. Cabe observar que há RAM que aparecem nas duas listas, o que se explica pela já citada definição de reação grave e, portanto, pelo contexto de cada reação. Já as reações do tipo A, previsíveis com base no perfil farmacológico do medicamento, predominaram (181, ou 91%) sobre as do tipo B (18, ou 9%). Já a tabela 3 mostra os medicamentos mais prescritos e sua associação com RAM.

Os fatores de risco significativos para reações adversas, segundo um modelo de regressão logística múltipla, foram o número de diagnósticos (OR = 1,41; IC 95% [1,06-1,86]), o número de medicamentos (OR = 1,10; IC 95% [1,03-1,17]) e o uso de medicamento inapropriado para idosos (OR = 2,32; IC 95% [1,17-4,58])⁽⁹⁾. O modelo está bem ajustado (teste de Hosmer e Lemeshow: p = 0,348).

A partir do modelo de regressão logística ajustado, criou-se uma regra denominada Instrumento de Previsão de RAM em Idosos para prever o risco de um paciente idoso apresentar reações adversas, em função do número de diagnósticos, do número de medicamentos e do uso de medicamento inapropriado. Por essa regra,

Tabela 3. Frequência de uso de medicamentos mais prescritos

Medicamentos (inapropriados em negrito)	Número e porcentagem de pacientes que usaram os medicamentos e número e porcentagem daqueles que apresentaram RAM			
	Total de	%	Pacientes com	%
	pacientes		RAM	
Captopril	138	74,1	25	18,1
Ácido acetilsalicílico	108	58,6	12	11,1
Furosemida	95	51,0	24	25,3
Heparina	93	50,0	3	3,2
Ranitidina	79	42,4	0	0,0
Ceftriaxona	77	41,4	8	10,4
Brometo de ipratrópio	73	39,2	0	0,0
Fenoterol	70	37,6	10	14,3
Dipirona	62	33,3	0	0,0
Diazepam	48	25,8	5	10,4
Insulina regular	46	24,7	3	6,5
Omeprazol	46	24,7	1	2,2
Espironolactona	45	24,1	3	6,7
Digoxina*	43	23,1	8*	18,6
Cloreto de potássio	41	22,0	0	0,0
Metoclopramida	37	19,8	0	0,0
Aminofilina	36	19,3	8	22,2
Deslanósido	36	19,3	1	2,8
Ciprofloxacino	35	18,8	5	14,3
Propranolol	35	18,8	5	14,3
Hidroclorotiazida	34	18,2	3	8,8
Mononitrato de isossorbida	33	17,7	3	9,1
Amiodarona	32	17,2	3	9,4
Glibenclamida	32	17,2	4	12,5
Hidrocortisona	31	16,6	12	38,7
Propatinitrato	31	16,6	1	3,2
Clindamicina	27	14,5	2	7,4
Clortalidona	26	13,9	7	26,9
Eritromicina	24	12,9	4	16,7
Insulina NPH	24	12,9	4	16,7
Nifedipina	24	12,9	2	8,3
Enoxaparina	23	12,3	0	0,0
Metildopa	20	10,7	4	20,0
Cimetidina	15	8,06	1	6,7
Diclofenaco	12	6,4	2	16,6
Prometazina	8	4,3	2	25,0
Clorpropamida	7	3,7	0	0,0
Fluoxetina	7	3,7	0	0,0
Amitriptilina	5	2,6	1	20,0
Dexclorfeniramina	5	2,6	0	0,0
Clonazepam	4	2,1	0	0,0
Meperidina	4	2,1	0	0,0
Óleo mineral	2	1,0	0	0,0
Tenoxicam	2	1,0	1	50,0
Nitrofurantoína	1	0,5	1	100,0
Oxibutinina	1	0,5	0	0,0

* Segundo os critérios de Beers, a digoxina é considerada inapropriada para idosos quando empregada em dose superior a 0,125 mg/dia, o que aconteceu em 7 dos 8 pacientes com intoxicação digitalica

Tabela 4. Instrumento de previsão de RAM* em idoso

Número de diagnósticos	Uso de medicamento inapropriado	
	Não	Sim
1	18	9
2	15	6
3	11	2
4	7	0
5	4	0

* Reações adversas a medicamentos

é possível determinar o valor de corte do número de medicamentos empregados, de sorte que, se o indivíduo usar um número de medicamentos superior a esse valor, apresentará risco de RAM superior a 0,5. O valor de corte depende do número de diagnósticos e de o paciente usar ou não medicamento inapropriado. Na tabela 4, são

apresentados os valores de corte obtidos para diferentes números de diagnósticos, nos casos em que o idoso toma ou não medicamento inapropriado. Esses valores foram obtidos a partir do modelo de regressão logística, fixando a possibilidade de ocorrência de RAM = 0,5.

Observa-se, por exemplo, que, se o paciente não toma medicamento inapropriado e se o número de diagnósticos é igual a 2, ele será classificado no grupo de maior risco para reações adversas caso o número de medicamentos seja superior a 15. De outro lado, se ele usa medicamento inapropriado e seu número de diagnósticos é maior que três, será incluído no grupo de maior risco para reações adversas, independentemente do número de medicamentos.

A regra proposta foi aplicada aos idosos do estudo, sendo 70,4% dos casos classificados corretamente (sensibilidade = 88,7% e especificidade = 40,8%).

DISCUSSÃO

As reações adversas a medicamentos, embora constituam importante problema de saúde pública, não costumam ser adequadamente valorizadas e, com frequência, nem são diagnosticadas. Têm sido, porém, amplamente demonstrado que correspondem a uma importante causa de hospitalização, especialmente em idosos, prolongam o período de internação e seus custos, e podem até levar a óbito, cuja prevalência varia de 2% a 5% do total de pacientes com RAM^(2,10-13). Outra consequência indesejável associada às RAM é a possibilidade da sua interpretação como uma doença real, levando a investigações desnecessárias e novos riscos inerentes aos procedimentos diagnósticos.

Muitas das reações adversas encontradas nesta pesquisa são de ocorrência freqüente na prática médica, embora, na verdade, nem sempre sejam identificadas como RAM. Também os medicamentos descritos como mais prevalentes neste estudo – inibidores da enzima conversora, antibióticos, diuréticos, hipoglicemiantes e antiinflamatórios não-hormonais – aparecem como os mais associados a reações adversas de acordo com a literatura⁽¹³⁻¹⁵⁾.

De fato, toda terapêutica que envolve o uso de medicamentos tem um risco implícito de RAM. As do tipo B, independentemente das propriedades farmacológicas dos medicamentos, são consideradas imprevisíveis. No entanto, a grande maioria das reações adversas, tanto na população geral mas principalmente em idosos, corresponde às do tipo A, relacionadas às propriedades farmacológicas dos medicamentos e, justamente por isso, consideradas previsíveis e, portanto, preveníveis⁽⁴⁾. Nesta pesquisa, o achado da maior prevalência de reações do tipo A coincide com os dados da literatura⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

Isso posto, tendo em vista a elevada morbimortalidade relacionada às RAM e a possibilidade da sua previsão na maior parte dos casos, julga-se que todos os esforços deveriam ser direcionados no sentido de preveni-las ou, pelo menos, identificá-las precocemente, limitando suas conseqüências indesejáveis.

Vários autores têm proposto a adoção de condutas que poderiam ser úteis na redução da freqüência das RAM em idosos, praticamente todas elas correspondentes à educação médica e a melhores hábitos de prescrição. Desse modo, sugerem-se medidas como o emprego preferencial de medicamentos com índice terapêutico elevado⁽¹⁸⁾, o conhecimento preciso da farmacologia do medicamento escolhido⁽¹⁹⁾, o uso do menor número possível de medicamentos em doses criteriosamente calculadas⁽²⁰⁾ e evitar a prescrição de interações medicamentosas⁽²¹⁾, entre outras. Um achado também constante na literatura é a importância atribuída à identificação precoce dos pacientes sob maior risco de RAM e à necessidade da sua monitorização rigorosa^(13,22). No entanto, em nossa minuciosa revisão bibliográfica, não encontramos na literatura quaisquer referências a algum tipo de instrumento que, baseado na existência de fatores de risco, possa ser aplicado sistematicamente na previsão de RAM.

Os três fatores de risco que nesta pesquisa mostraram associação significativa com o aparecimento de reações adversas parecem guardar entre si uma relação bastante coerente. De fato, é razoável supor que um paciente com vários diagnósticos necessite receber vários medicamentos e, portanto, corra mais risco de receber um medicamento inapropriado. O achado do número de diagnósticos como preditor de reações adversas coincide com o relato de vários autores, sendo um fator de risco bem estabelecido^(2,23-24). Quanto ao uso de vários medicamentos, trata-se do principal fator de risco para RAM, conforme é descrito na grande maioria de estudos semelhantes^(2,22-23,25-27). E a presença de medicamentos inapropriados na prescrição tem sido considerada causa freqüente de reações adversas na população idosa, vindo inclusive a dobrar seu risco^(9,28-30).

Pretendeu-se, portanto, com base nesses três fatores de risco, todos altamente relevantes e significativos de acordo com a literatura, criar um instrumento que possa vir a ser tão útil para o controle das RAM na população idosa quanto os bons hábitos de prescrição médica, mas aplicado em um momento posterior, de modo que sejam indicados quais os pacientes que deveriam ser alvo de monitorização mais rigorosa. Nota-se, portanto, que são três as perguntas-chave a serem colocadas: quantos são os diagnósticos do paciente em questão? Quantos medicamentos foram prescritos? Algum deles é considerado inapropriado, segundo os critérios de Beers?

Recorrendo a novos exemplos, imagine-se que um hipotético paciente tenha recebido apenas um diagnóstico e não use medicamento inapropriado; nessa situação, apenas se na prescrição houver um número de medicamentos superior a 18 é que seu risco de RAM será maior que 0,5. Se, por outro lado, tratar-se de paciente com cinco diagnósticos e que necessite usar um medicamento inapropriado, será atribuído um risco de RAM superior a 0,5, independentemente de quantos medicamentos tenham sido prescritos. Todo indivíduo com um perfil similar a esse deverá ser criteriosamente acompanhado durante todo o seu período de internação, por meio de medidas como a reavaliação da indicação de cada um dos medicamentos prescritos, o cálculo exato de suas doses, a aferição do nível sérico dos medicamentos, quando aplicável, e uma vigilância constante para a identificação precoce de toda e qualquer RAM que possa vir a se manifestar, apesar dos cuidados tomados. A partir do diagnóstico de uma RAM, caberá a decisão quanto à melhor conduta a tomar: suspender o medicamento envolvido, reduzir-lhe a dose ou associar novo medicamento, esta última apenas em situações excepcionais, quando o primeiro for de fato imprescindível.

CONCLUSÃO

A partir da aplicação desse instrumento, propõe-se que pacientes sujeitos a maior risco de RAM sejam rigorosamente monitorados enquanto usarem medicamentos, cujas doses e indicações necessitam de cálculo e avaliação exatos. Convém ainda lembrar da importância de considerar a suspeita de RAM como diagnóstico diferencial de qualquer novo sintoma, sinal ou alteração laboratorial apresentados pelo paciente. Esta seria, portanto, maneira interessante e factível de aprimorar a qualidade do cuidado prestado a pacientes idosos.

REFERÊNCIAS

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255-9.
2. Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(12):1962-68.
3. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean R, Beers MH. Updating the beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med*. 2003;163(22): 2716-24.
4. Meyboom RHB, Lindquist M, Egberts ACG. An ABC of drug-related problems. *Drug Saf*. 2000;22(6):415-23.
5. Laporte JR. Farmacovigilancia en el hospital. In: Laporte JR, Tognoni G, editors. *Principios de epidemiología del medicamento*. 2a ed. Barcelona: Masson; 1993. p. 219-31.
6. Dukes MNG, Aronson JK, editors. *Meyler's side effects of drugs*. 4th ed. New York: Elsevier Science; 2000.

7. Davies DM, Ferner RE, de Glanville H, editors. *Davies's textbook of adverse drug reactions*. 5th ed. London: Chapman & Hall Medical; 1998.
8. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-45.
9. Passarelli MCG, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging*. 2005;22(9):767-77.
10. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs and attributable mortality. *JAMA*. 1997;277(4):301-6.
11. Bordet R, Gautier S, Le Louet H, Dupuis B, Caron J. Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;56(12):935-41.
12. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. *BMJ*. 2004;329(7456): 15-9.
13. Atkin PA, Veitch PC, Veitch EM, Ogle SJ. The epidemiology of serious adverse drug reactions among the elderly. *Drugs Aging*. 1999;14(2):141-52.
14. González-Martín G, Yáñez LC, Valenzuela EA. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes geriátricos hospitalizados. Estudio prospectivo. *Rev Med Chile*. 1997;125(10):1129-36.
15. Hutchinson TA, Flegel KM, Kramer MS, Leduc DG, Kong HH. Frequency, severity and risk factors for adverse drug reactions in adult out-patients: a prospective study. *J Chron Dis*. 1986;39(7):533-42.
16. Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Bégaud B, Longy-Boursier M. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56(2):181-6.
17. Chan M, Nicklason F, Vial JH. Adverse drug events as a cause of hospital admission. *Int Med J*. 2001;31(4):199-205.
18. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(2):121-6.
19. Walker J, Wynne H. Review: the frequency and severity of adverse drug reactions in elderly people. *Age Ageing*. 1994;23(3):255-9.
20. Goettler M, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reaction monitoring-cost and benefit considerations. Part II: cost and preventability of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1997;6(Suppl 3):S79-90.
21. Seymour RM, Routledge PA. Important drug-drug interactions in the elderly. *Drugs Aging*. 1998;12(6):485-94.
22. van den Bent PM, Egberts AC, Lenderink AW, Verzijl JM, Simons KA, et al. Risk factors for the development of adverse drug events in hospitalized patients. *Pharm World Sci*. 2000;22(2):62-6.
23. Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, SgaADRi A. Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients? *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(11):1093-9.
24. Veehof LJJ, Stewart RE, de Jong BM, Haaijer-Ruskamp FM. Adverse drug reactions and polypharmacy in the elderly in general practice. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;55(7):533-6.
25. Courtman BJ, Stallings SB. Characterization of drug-related problems in elderly patients on admission to a medical ward. *Can J Hosp Pharm*. 1995;48(3):161-6.
26. Roughead EE, Gilbert AL, Primrose JG, Sansom LN. Drug-related hospital admissions: a review of Australian studies published 1988-1996. *Med J Aust*. 1998;168(8):405-8.
27. Wu WK, Pantaleo N. Evaluation of outpatient adverse drug reactions leading to hospitalization. *Am J Health-Syst Pharm*. 2003;60(3):253-9.
28. Onder G, Landi F, Cesari M, Gambassi G, Carbonin P, Bernabei R. Inappropriate medication use among hospitalized older adults in Italy: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59(2):157-62.
29. Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Inappropriate drug prescribing in home-dwelling elderly patients. *Arch Intern Med*. 2002;162(15):1707-12.
30. Lindley CM, Tully MP, Paramsothy V, Tallis RC. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age Ageing*. 1992;21(4):294-300.