

**PROBLEMAS RELACIONADOS
COM MEDICAMENTOS
(PRM)
NO IDOSO**

Fevereiro 2008



Este documento não tem como finalidade qualquer tipo de recomendação ou orientação técnica.

Os dados sobre medicação no idoso em cuidados extra-hospitalares não são abundantes na literatura, constituindo esta revisão uma ferramenta de apoio a esta questão.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	4
2. PRM, ADMISSÕES HOSPITALARES E URGÊNCIAS	6
3. PRM E CUIDADOS EXTRA-HOSPITALARES	7
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	12
5. BIBLIOGRAFIA.....	14

1. Introdução

Os efeitos adversos de medicamentos causam morbilidade e mortalidade significativa e estão associados com custos económicos elevados. São frequentes no idoso, independentemente de se encontrarem em ambulatório, em cuidados de longa duração ou hospitalizados. (*Budnitz DS et al.2007*)

As pessoas idosas têm mais doenças e incapacidade do que os jovens, e como resultado, têm uma quantidade desproporcionada de medicamentos prescritos, situação que os autores referem existir no Canadá e internacionalmente.

É um facto que muitos medicamentos reduzem a doença e o risco de morte neste grupo etário, mas o balanço entre os benefícios e os riscos é precário, e assim as pessoas idosas têm um maior risco de terem efeitos adversos. (*McLeod JP et al.1997*)

A frequência de doença crónica aumenta com a idade. Como resultado as pessoas idosas tomam um maior numero de medicamentos quando comparadas com a população em geral.

Esta população tem risco acrescido de efeitos adversos e interacções medicamentosas devido a alterações farmacocinéticas e polimedicação.

A prescrição inadequada, o uso de medicamentos não sujeitos a receita medica e baixa adesão contribuem para esse risco.

Na área da adesão terapêutica no idoso, a polimedicação, múltiplas doses, alterações cognitivas e limitações funcionais contribuem para este problema.

Enquanto a absorção é completa mas lenta, a idade tem efeitos na distribuição, metabolismo e excreção de medicamentos. O volume de distribuição está reduzido pela massa muscular diminuída e pelo conteúdo total em água. Esta situação assume particular importância para medicamentos que requerem doses de indução.

Outra alteração típica relacionada com a idade é o aumento da massa adiposa, que age como depósito nos medicamentos lipofílicos.

A potência e a duração de acção estão geralmente aumentadas no idoso devido a diminuição da função hepática e renal. (*Roehl B et al.2006*)

Os 2 critérios de consenso mais universalmente usados para uso de medicamentos em idosos são os critérios de Beers e os critérios canadianos.

Os critérios de Beers são baseados num consenso de peritos desenvolvido através de revisão bibliográfica extensa, com bibliografia e questionário avaliados por peritos reconhecidos na área dos cuidados geriátricos, farmacologia clínica e psicofarmacologia.

Estes critérios têm sido extensamente usados na última década para estudar padrões de prescrição, para formação clínica, para resultados em saúde e custos. Estes critérios de Beers identificam 48 medicamentos ou classes de medicamentos a evitar em idosos e 20 doenças ou situações e medicamentos que devem ser evitados em idosos com as situações ou doenças descritas. 66

destes medicamentos potencialmente inadequados foram considerados pelo painel como tendo resultados adversos de gravidade elevada.

Estes critérios são feitos para serem aplicados a doente com 65 ou mais anos, faltando nesta lista os que se relacionam com idosos em situação de fragilidade. Por outro lado, ao definir-se medicação inadequada por lista de medicamentos e não por outros mecanismos, deixa de fora questões como as interacções medicamentosas no idoso. (*Fick DM et al.2003*)

Alguns autores referem que embora se reconheça que a medicação do idoso requer considerações especiais, quem não se dedica à geriatria não está familiarizado com os critérios de Beers. A utilização destes critérios como uma medida de qualidade de cuidados e segurança está generalizada. (*Budnitz DS et al.2007*)

Os critérios de Beers estão disponíveis on-line:

<http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/163/22/2716.pdf>

Nos critérios do Canada refere-se que as interacções medicamentosas e as interacções de medicamentos com certas doenças deve ser enfatizada quando se aborda a prescrição inadequada nas pessoas idosas.

Assim, definiram 3 tipos de práticas inadequadas na prescrição de medicação para pessoas idosas:

- 1º) prescrição de medicamentos geralmente contra-indicados nos idosos devido a um risco/benefício inaceitável (utilizando os critérios de Beers)
- 2ª) prescrição que pode causar interacções medicamentosas
- 3º) prescrição que pode causar interacções de medicamentos com certas doenças

O painel de consenso nacional englobou 32 especialistas: 7 farmacologistas clínicos, 9 especialistas de geriatria, 8 médicos de família e 8 farmacêuticos.

As práticas de prescrição inadequada foram agrupadas em:

- medicamentos para o tratamento de doenças cardiovasculares
- medicamentos psicotrópicos
- AINE e outros analgésicos
- outros

De 38 práticas identificadas como inadequadas, 18 referem-se a medicamentos geralmente contra indicados nas pessoas idosas devido ao risco/benefício inaceitável; 16 por interacção de medicamentos com certas doenças e somente 4 diziam respeito a interacções medicamentosas.

De realçar que 3 destas 4 interacções diziam respeito à varfarina.

Os critérios do Canada estão disponíveis on-line:

<http://www.cmaj.ca/cgi/reprint/156/3/385>

2. PRM, Admissões Hospitalares e Urgências

Há autores que referem que 30% das admissões hospitalares nas pessoas idosas pode estar ligada a problemas relacionados com medicamentos (PRM) ou efeitos tóxicos de medicamentos. Os efeitos adversos têm sido também associados a situações preveníveis nas pessoas idosas, caso da depressão, obstrução, quedas, imobilidade, estados confusionais e fracturas do colo do fêmur. (*Fick DM et al.2003*). O mesmo é afirmado por outros. (*Roehl B et al.2006*)

Alguns estudos mostraram que a morbidade relacionada com medicamentos representam 4,3% de admissões hospitalares preveníveis.

Os autores utilizaram pesquisa de bases de dados de: the Cochrane controlled trials register, Cochrane database of systematic reviews, Index UK, US Dissertation abstracts, International Pharmaceutical Abstracts, MEDLINE, EMBASE, Cinahl, Pharmline, National Research Register, Psychinfo, Science Citation Index and SIGLE.

5 estudos realizaram-se no Reino Unido, 2 na Dinamarca, 2 nos USA, 2 na Austrália, 1 no Canadá e 1 em Itália. Estes 13 artigos davam uma percentagem media de 3,7% de admissões hospitalares preveníveis. 9 estudos mostravam que a maioria (51%) de admissões preveníveis envolviam antiplaquetários (16%), diuréticos (16%), AINE (11%) ou anticoagulantes (8%).

Estes 4 grupos representavam mais de 50% das admissões preveníveis e 12 grupos representavam 80%.

Das admissões preveníveis, 5 estudos mostravam que 30,6% se relacionavam com a prescrição e 22,2% com problemas de monitorização.

Recomendam monitorização adequada de doentes com terapêutica de anticoagulantes orais e coprescrição de medicamentos que aumentem o risco de hemorragia, e concentrar intervenções nestes grupos pode reduzir significativamente o numero de casos. (*Howard RL et al.2006*)

Num estudo utilizando os critérios de Beers, foram analisadas as idas a urgência relacionadas com medicação, em pessoas com 65 ou mais anos, utilizando o *National Electronic Injury Surveillance System–Cooperative Adverse Drug Event Surveillance System, 2004–2005; National Ambulatory Medical Care Survey, 2004; National Hospital Ambulatory Medical Care Survey, 2004*.

Estimaram em 3,6% as relacionadas com efeitos adversos por prescrição inadequada segundo os critérios de Beers, e 33,3% por efeito de outras medicações – varfarina, insulina e digoxina.

A ida à urgência por estes 3 medicamentos era 9 vezes superior às da medicação considerada inadequada e assim deveriam ser desenvolvidas intervenções para prevenir os efeitos adversos destes.

As mulheres tiveram sempre mais efeitos adversos que os homens.

Utilizando os critérios, as consideradas sempre potencialmente inadequadas, mostraram que mais de 50% das idas á urgência foram por medicação com anticolinérgicos, antihistamínicos, nitrofurantoina, propoxifeno. Mais de metade dos casos com nitrofurantoina foram reacções alérgicas.

No grupo de medicamentos potencialmente inadequados em certas circunstâncias, a digoxina foi a mais implicada, representando 3,1% de todas as idas à urgência por efeitos adversos.

9 dos 10 medicamentos mais implicados podem ser agrupados em 3 categorias: agentes antiplaquetários e anticoagulantes orais (varfarina, ácido acetilsalicílico, clopidogrel), antidiabéticos (insulina, metformina, gliburide, glipizida) e agentes com janela terapêutica estreita (digoxina, fenitoína). Juntos representaram 47,5% de idas à urgência por efeitos adversos em idosos. (Budnitz DS et al.2007)

3. PRM e Cuidados Extra-Hospitalares

Num estudo efectuado nos USA verificou-se que 50% das pessoas com mais de 65 anos de idade tomavam 5 ou mais medicamentos (prescritos e não sujeitos a receita médica) por semana e 12% tomava 10 ou mais. Estudos efectuados sugerem que existe pelo menos uma prescrição inadequada em 40% de utentes de cuidados de longa duração. (Roehl B et al.2006)

Um estudo de 1997 sobre efeitos adversos mostrou que 35% de pessoas idosas em ambulatório tiveram efeitos adversos das quais 29% necessitaram de intervenção de saúde. Cerca de 2/3 de residentes de cuidados continuados têm um efeito adverso num período de 4 anos. (Fick DM et al.2003)

Num estudo verificou-se que a prevalência de medicamentos prescritos de alto risco em pessoas idosas no Québec, era de 52.6%. (McLeod JP et al.1997)

Num estudo de 18 unidades de longa duração (nursing homes) identificaram-se 546 lesões relacionadas com medicação, sendo mais de metade preveníveis. Uma foi fatal, 6% puseram risco de vida e 38% foram consideradas graves. O estudo identificou 188 potenciais reacções adversas, 80% das quais relacionadas com a utilização de varfarina.

Um dos dados do estudo foi a constatação de que as reacções mais graves eram potencialmente mais preveníveis do que as menos graves.

Os medicamentos psicoactivos (antipsicóticos, antidepressivos, sedativos e hipnóticos) e os anticoagulantes, foram os mais associados com efeitos preveníveis – sedação, confusão, alucinações, delírio, quedas e hemorragias.

Mais de 36% dos residentes usavam antidepressivos, 24% sedativos/hipnóticos e 17% antipsicóticos.

As causas mais frequentes de lesões preveníveis foram relacionadas com a prescrição e ausência de monitorização, identificadas também por outros estudos.

Na área da prescrição a causa mais frequente foi erro de dose, seguida de interacções e inadequação.

Na área da monitorização foram a inadequação da monitorização e atraso ou ausência de resposta a sinais ou sintomas de toxicidade.

Os autores referem que se generalizassem os dados para o universo das "nursing homes" teriam 350.000 casos por ano o que corresponde a 23% dos residentes, considerando os autores, estes números como conservadores.

Recomendam o aumento da vigilância e sistemas de relato de efeitos adversos, formação continua relacionada com o uso adequado de medicação nos idosos frágeis e estratégias de prevenção de problemas relacionados com prescrição e monitorização. (*Adverse Drug Events in Nursing Homes: Common and Preventable.*)

Num estudo efectuado com todos os residentes de longa duração de 2 unidades académicas de longa duração, por um período de 9 meses de 2000-1, registaram-se 815 efeitos adversos dos quais 42% foram assumidos como preveníveis.

Os erros associados a efeitos preveníveis, foram também neste estudo, relacionados com prescrição e monitorização.

Dos 198 erros de prescrição identificados, os mais comuns foram dose inadequada (48%), escolha inadequada (38%) e interacção medicamentosa conhecida (12%).

Os que tomavam medicamentos de varias classes tinham maior risco de efeito adverso prevenível.

O risco ajustado foi de 3,4 para os que tomavam antipsicóticos, 2,8 para os com anticoagulantes, 2,2 para os com diuréticos e 2 para os com antiepilepticos.

Neste estudo 72% da população eram mulheres e 92% tinham 75 ou mais anos, sendo uma população mais idosa que em outros estudos.

Os eventos neuropsiquiátricos – sedação, confusão, alucinações, delírio – representaram o tipo mais comum de efeitos preveníveis, e o segundo dos não preveníveis. Outros sintomas frequentes dos preveníveis incluem: eventos gastrintestinais – dor abdominal, diarreia, obstipação; hemorragias; renais/hidro-electrolíticas – azotémia, desidratação, hipercaliémia, hipocaliémia, falência renal; endócrino metabólicas – hipoglicemia, alterações de tireóide.

Entre os efeitos adversos preveníveis a varfarina, antipsicóticos, diuréticos, benzodiazepinas, opióides, e inibidores da angiotensina foram os que mais estiveram envolvidos.

O numero de medicamentos associou-se com os efeitos adversos. Assim quando comparado com residentes que tomavam entre 1 e 5, os que tomavam 6 a 8 o risco era de 1,4; os que tomavam 9 a 11 era de 1,7; para os 12 era de 2,1.

Os autores referem que se os dados fossem aplicados a todas as instituições do mesmo tipo nos USA, existiriam 120 efeitos adversos por ano, para unidades com 105 camas, mais de 40 % preveníveis. Significa 1,9 milhões de efeitos adversos por ano em 1,6 milhões de residentes. (*Gurwitz JH et al.2005*)

Num estudo em que se questiona se a medicação inadequada é uma causa major de reacções adversas no idoso, refere-se que a diminuição do numero de medicamentos é o principal factor prevenível, associado a prescrição adequada tendo em conta a fragilidade destes doentes.

A medicação inadequada mais envolvida em doentes com efeitos adversos são os antidepressivos com acção anticolinérgica, vasodilatadores cerebrais, benzodiazepinas de longa acção e o uso concomitante de 2 ou mais medicamentos psicotrópicos da mesma classe terapêutica. (*Laroche ML et al.2006*)

Uma pesquisa efectuada no MEDLINE de 1996 a Abril 2007, identificou mais de 50 trabalhos de investigação documentando prescrição inadequada em cuidados comunitários, cuidados de longa duração e hospital, a nível mundial. Os critérios de Beers ou outras medidas como a polimedicação podem ser indicadores úteis de qualidade de prescrição, mas com difícil identificação de doentes de alto risco, devendo existir especial atenção aos medicamentos que clinicamente estão ligados a efeitos adversos graves. (*Budnitz DS et al.2007*)

Alguns autores referem que é assumido que o numero de doenças crónicas, o uso de tranquilizantes e antidepressivos, e a polimedicação se associam com aumento de risco de quedas, embora não seja claro as associações independentes entre estes factores. (*Lawlor DA et al.2003*)

As quedas no idoso são comuns e muitas vezes serias. Têm como resultado diminuição da capacidade funcional e internamentos em cuidados continuados (nursing homes). O risco de quedas aumenta com o numero de factores de risco, entre os quais a medicação. A polimedicação é considerada um factor de risco importante para as quedas no idoso. (*Ziere G et al.2005*)

Num estudo envolvendo 4050 mulheres dos 60 aos 79 anos, verificou-se que a prevalência de quedas aumentava simultaneamente em relação ao numero de doenças crónicas, não tendo encontrado este estudo relação com o numero de medicamentos, depois dos dados ajustados para doença crónica e outros factores de enviezamento.

Depois de ajustado, o risco de queda atribuído à população, com a existência de pelo menos uma doença crónica foi 32,2%. Cerca de 75% das mulheres tinham pelo menos uma doença crónica.

As doenças crónicas que mais se associaram a risco de queda foram as doenças circulatórias, doença pulmonar crónica obstrutiva, depressão e artroses.

Só 2 classes de medicamentos – hipnóticos/ansiolíticos e antidepressivos – mostraram associação independente com o risco de queda, da ordem dos 50% para cada.

As mulheres com quedas no ultimo ano eram mais velhas do que as que não caíram e tinham mais doenças crónicas e tomavam mais medicamentos. (*Lawlor DA et al.2003*)

Uma meta analise mostrou um risco acrescido de quedas com o uso de diuréticos, antiarritmicos e psicotrópicos. No entanto num estudo populacional documentou-se que a existência de comorbilidades é um importante factor de risco para quedas.

Os autores verificaram que o numero de quedas aumenta com a idade, com o numero de medicamentos utilizados por dia, e que são mais comuns nas mulheres.

O risco de queda foi de 1,4 para o uso de 3 medicamentos e 1,7 para 4 ou mais. Se se considerar o numero de medicamentos considerados de risco, com 1 o risco era de 1,3 e com 2 de 2,5.

O estudo evidenciou que a polimedicação só é factor de risco de quedas se incluir pelo menos um medicamento de risco (caso por exemplo de medicação com acção no sistema nervoso central, diuréticos). Assim na avaliação de quedas deve existir especial atenção aos medicamentos que aumentam o risco e não à polimedicação per se. (*Ziere G et al.2005*)

Considera-se que a polimedicação é um problema de prescrição inadequada bastante generalizada. Foram analisados 17273 doentes com 65 anos de idade, com história de fractura no ano de 2005 e um grupo controle de 62331 doentes. Consideram que os resultados são consistentes com resultados da literatura, em que se identifica diferença significativa para a medicação com acção no sistema nervoso central. 41% dos doentes com fractura tomavam este tipo de medicação comparado com 31% do grupo controle ($p < 0,0003$). (*French D et al.2006*)

A questão da polimedicação foi alvo de abordagem num outro estudo. O facto de existirem varias orientações baseadas na evidência, em que a terapêutica para determinada patologia envolve mais que um medicamento, associado a um envelhecimento populacional em que varias patologias existem, criam condições para a polimedicação. Esta tem tido varias definições, em que alguns autores a definem como minor (2 medicamentos) e major (mais de 4); outros sempre que se usem mais medicamentos do que clinicamente indicado ou inadequados; outros como 2 ou mais para tratar a mesma patologia; outros 2 ou mais da mesma classe.

Mas segundo alguns autores, se os esforços se centrarem exclusivamente no número, podem não se prescrever medicamentos benéficos e ter-se subtratamento.

Nos PRM a polimedicação é considerada factor de risco, considerando-se nesta área polimedicação como o uso de 5 ou mais medicamentos.

Assim analisaram se a polimedicação é um indicador adequado para descrever o risco de ocorrência de PRM.

Verificaram que quase metade dos doentes admitidos no hospital tomava 5 ou mais medicamentos. Um estudo retrospectivo mostrou que dos doentes admitidos em hospital, 66% tomava 5 ou mais medicamentos, 46% 7 ou mais e 21% 10 ou mais.

O risco de PRM aumenta com cada novo medicamento prescrito, de forma linear (de 1 a mais que 11) sem se encontrar um nível determinado de número de medicamentos prescritos que mudasse esse risco, não sendo assim provado o cut-off de 5. No entanto, independentemente do número é um risco demonstrado para PRM. (*Viktil KK et al.2006*)

Segundo alguns autores 75% de doentes idosos em casas apoiadas têm pelo menos um factor de risco para PRM. O uso de medicamentos com janela terapêutica pequena, o uso de 5 ou mais medicamentos e com grande incapacidade necessitam de monitorização periódica. (*George J et al.2006*)

Tem existido um enfoque especial na varfarina, dado que o sistema de relato da FDA indica que a varfarina se encontra entre os 10 medicamentos com maior numero de efeitos adversos, durante a década de 90 e 2000.

A analise de certidões de óbito nos USA, mostrou que em 2003 e 2004, os anticoagulantes ocupavam o primeiro lugar, em mortes relacionadas com efeitos adversos em uso terapêutico.

A analise de dados de serviços de urgência, a varfarina encontrava-se entre os que originavam mais idas a serviços de urgência. (*Wysowski DK et al.2007*)

Foi efectuado estudo de residentes de cuidados continuados (nursing homes) de 25 unidades (numero de camas de 90 a 360) durante um período de 12 meses, em que documentaram 720 efeitos adversos relacionados com a varfarina e 253 potenciais efeitos relacionados.

87% foram considerados minor, 11% graves e 2% com ameaça de risco de vida ou morte. 29% do total e 57% dos efeitos graves foram considerados preveníveis. As causas mais frequentes foram mais uma vez erros de prescrição e monitorização. Estes dados mostram que a terapêutica com varfarina coloca problemas de segurança, devendo ser desenvolvida estratégias para evitar erros de prescrição e monitorização. (*Gurwitz JH et al.2007*)

Nos objectivos para segurança do doente (patient safety) para 2008, na área dos cuidados de longa duração, a Joint Commission define a promoção de melhorias específicas nesta área.

No objectivo n.^º 3, relacionado com a melhoria da segurança no uso de medicação, para o ano de 2008 tem enfoque na terapêutica anticoagulante, considerada terapêutica de alto risco, em que se pretende diminuir lesão relacionada com o uso desta medicação, em que se inclui a varfarina.

Por outro lado no seu objectivo n.^º 9 pretende-se diminuir o risco de lesão por quedas, em que para se atingir esse objectivo se inclui a avaliação da medicação. (*National Patient Safety Goals 2008- Long Term Care*)

4. Considerações finais

Estimativas recentes sobre as consequências humanas e económicas de PRM excede largamente os dados do instituto de medicina dos Estados Unidos (IOM) relacionadas com morte por erro médico, com um custo de 8 biliões de dólares (cerca de 5,7 biliões de Euros), anualmente.

Em 2000, foi estimado que os PRM causaram 106 000 mortes por ano, com um custo de 85 biliões de dólares (cerca de 60 biliões de Euros).

Outros autores calcularam os custos de PRM em cuidados ambulatórios como sendo de 76,6 biliões de dólares (cerca de 55 biliões de Euros), a nível hospitalar de 20 biliões (cerca de 14 biliões de Euros) e 4 biliões (cerca de 2,8 biliões de Euros) em unidades de cuidados continuados.

Se os PRM fossem classificados como uma doença como causa de morte, nos Estados Unidos seria a 5^a causa de morte.

A prevenção e o reconhecimento de PRM nas pessoas idosas e outras populações vulneráveis, são uma das principais questões de qualidade e segurança em cuidados de saúde para esta década. (*Fick DM et al.2003*)

Na perspectiva de obtenção de melhores resultados em saúde, deve encontrarse um equilíbrio entre a medicação necessária segura e a prevenção de efeitos adversos. (*Roehl B et al.2006*)

A abordagem de medicação no idoso pode incluir:

- O menor número de medicamentos possível e regime posológico o mais simples possível;
- Evitar medicação potencialmente lesiva para o idoso;
- Usar abordagem em equipa. (*Roehl B et al.2006*)

Relativamente a medicação em cuidados de longa duração, na área da prescrição consideram-se factores importantes a equacionar:

- Existe algum medicamento na medicação do doente que seja potencialmente lesivo?
- Existe algum medicamento que seja ligeiramente benéfico mas geralmente ineficaz?
- Existem mais valias suficientes? (*Splete H.2007*)

No que respeita a medicação no idoso, sugere-se como recomendações major, entre outras:

- Revisão de toda a medicação, incluindo os não sujeitos a receita médica.
- Avaliar a capacidade cognitiva e suporte social.
- Avaliar a adesão terapêutica.
- Avaliar história de efeitos adversos prévios.
- Avaliação das capacidades funcionais, sensoriais, afectivas e estado nutricional. (*Fulmer T et al. 2003. Medication in older adults. www.guideline.gov*)

Existem vários factores que influenciam os efeitos da medicação e o risco de efeitos adversos, devendo ter-se em atenção factores como:

- Patologias múltiplas coexistentes
- Polimedicação – efeitos redundantes e interacções
- Alterações farmacológicas relacionadas com a idade

Existe ainda necessidade de mais dados sobre o efeito de certos medicamentos no idoso, nomeadamente acima dos 75 anos de idade, dado que este grupo etário é geralmente excluído dos ensaios.

No entanto os cuidados de longa duração constituem uma oportunidade para investigação e desenvolvimento de intervenções específicas. (*Kaldy J.2007*)

5. Bibliografia

- Adverse Drug Events in Nursing Homes: Common and Preventable.
<http://www.nia.nih.gov/NewsAndEvents/PressReleases/PR20000809Adverse.htm>
- Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication Use Leading to Emergency Department Visits for Adverse Drug Events in Older Adults. *Ann Intern Med.* 2007;147:755-765
- Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Arch Intern Med.* 2003;163:2716-2724. <http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/163/22/2716.pdf>
- French D, Campbell R, Spehar A, Rubenstein LZ, Branch LG, Cunningham F. National outpatient medication profiling: medications associated with outpatient fractures in community-dwelling elderly veterans. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 63(2):238-244
- Fulmer T, Foreman MD, Zwicker CD. Medication in older adults. In: Mezey M, Fulmer T, Abraham I, Zwicker DA, editor(s). Geriatric nursing protocols for best practice. 2nd ed. New York (NY): Springer Publishing Company, Inc.; 2003. p. 207-28. Medication in older adults. www.guideline.gov.
- George J, Munro K, McCaig D, Stewart D. Risk factors for medication misadventure among residents in sheltered housing complexes. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 63(2):171-176
- Gurwitz JH, Field TS, Judge J, et al. The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities. *Am J Med.* 2005;118:251-258
- Gurwitz JH, Field TS, Radford MJ, et al. The Safety of Warfarin Therapy in the Nursing Home Setting. *Am J Med.* 2007;120:539-544
- Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P, Pirmohamed M. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;63(2):136-147
- Kaldy J. LTC Research Key to Medication Management. Caring for the ages. 2007; 2:23. <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/1526-4114/PIIS1526411407600511.pdf>

Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, Picard N, Merle L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol* 2006; 63(2):177-186

Lawlor DA, Patel R, Ebrahim S. Association between falls in elderly women and chronic diseases and drug use: cross sectional study. *BMJ* 2003;327:712-717

McLeod JP, Huang AR, Tamblyn RM. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ*. 1997;156:385-391. <http://www.cmaj.ca/cgi/reprint/156/3/385>

National Patient Safety Goals 2008- Long Term Care.
http://www.jointcommission.org/NR/rdonlyres/EA60F1A1-74C4-4BFE-8965-2F54BCB7A774/0/08_LTC_NPSGs_Master.pdf

Roehl B, Talati A, Parks S. Medication Prescribing for Older Adults. *Annals of Long-Term Care: Clinical Care and Aging* 2006;14(6): 33-39
<http://www.annalsoflongtermcare.com/attachments/5779.pdf>

Splete H. The Challenge of Cutting Medications in LTC. Caring for the ages. 2007; 10:6-7. <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/1526-4114/PIIS1526411407602480.pdf>

Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;63:187-195

Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Arch Intern Med*. 2007 Jul 9;167(13):1414-9

Ziere G, Dieleman JP, Hofman A, Pols HAP, van der Cammen TJM, Stricker BH. Polypharmacy and falls in the middle age and elderly population. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 61(2):218-223