



## Polifarmácia e risco de intoxicação: análise acerca do uso de psicotrópicos

Lara Vasconcelos Normando, Luísa de Souza Maurique, Rafael Martins Gomes, Aristone José Pacheco Marinho, Vitor Hugo Gomes Araújo, Gabriele Winter Santana, Isabella Scalabrini Ferrari, Isabella de Lara Aires Reis, José Carlos Saldanha Junior

### REVISÃO

#### RESUMO

**Introdução:** A cada dia cresce o número de pessoas que necessitam de tratamento com psicotrópicos decorrentes de problemas de saúde mental. Com isso, evidencia-se um aumento do número de medicamentos por indivíduo, causando a polifarmácia psicotrópica. São vários os seus benefícios, entretanto, são diversos os riscos. Dentre eles, destaca-se o risco de intoxicação. Dessa forma, questionando acerca da polifarmácia de psicotrópicos e o risco de intoxicação, realizou-se o estudo. **Objetivo:** analisar através da literatura atual o risco de intoxicação derivado da polifarmácia psicotrópica. **Método:** revisão sistemática de literatura, através da busca nas bases de dados Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, *Google Scholar* e *Scientific Electronic Library Online*, utilizando-se os descritores: *Polypharmacy; Psychotropics; Intoxication; Poisoning*. Por meio disso, foram selecionados seis artigos que compunham os critérios de inclusão e exclusão do presente estudo. **Resultado:** Os estudos elencam que a polifarmácia psicotrópica é comum, entretanto, combinações sem evidências científicas, prescrição sem diálogo com outros profissionais e inadequadas, podem causar diversos riscos. Assim, o risco de intoxicação nos pacientes com polifarmácia é grande e pode gerar efeitos catastróficos na saúde do indivíduo, levando até mesmo a morte. **Conclusão:** Evidencia-se que a disseminação de conhecimento para a população sobre a polifarmácia e o risco de intoxicação, além da melhoria na comunicação entre os profissionais, observação sobre o paciente de forma abrangente integral, e disseminação de conhecimento com evidências é fundamental para minimizar as combinações errôneas, prescrições incorretas, polifarmácia sem necessidade e os riscos aos pacientes à intoxicação e outras consequências.

**Palavras-chave:** Polimedicação, intoxicação, psicotrópicos.

# Polypharmacy and risk of intoxication: analysis of the use of psychotropic drugs

## ABSTRACT

**Introduction:** Every day the number of people who need treatment with psychotropic drugs due to mental health problems grows. Thus, an increase in the number of medications per individual is evidenced, causing psychotropic polypharmacy. There are several benefits, however, there are several risks. Among them, the risk of intoxication stands out. Thus, inquiring about the polypharmacy of psychotropic drugs and the risk of intoxication, the study was carried out. **Objective:** to analyze through the current literature the risk of intoxication derived from psychotropic polypharmacy. Method: systematic literature review, through a search in the Latin American and Caribbean Health Sciences, Google Scholar and Scientific Electronic Library Online databases, using the descriptors: Polypharmacy; Psychotropics; Intoxication; Poisoning. Through this, six articles were selected that made up the inclusion and exclusion criteria of the present study. **Result:** The studies list that psychotropic polypharmacy is common, however, combinations without scientific evidence, prescription without dialogue with other professionals and inappropriate, can cause several risks. Thus, the risk of intoxication in patients with polypharmacy is great and can have catastrophic effects on the individual's health, even leading to death. **Conclusion:** It is evident that the dissemination of knowledge to the population about polypharmacy and the risk of intoxication, in addition to improving communication between professionals, observation of the patient in a holistic and integral way and dissemination of knowledge with evidence is essential to minimize wrong combinations, incorrect prescriptions, unnecessary polypharmacy and the risks to patients of intoxication and other consequences.

**Keywords:** Polypharmacy, poisoning, psychotropic drugs.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 24 de Junho e publicado em 14 de Agosto de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p-1907-1918>

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)



## **Introdução**

O manejo de problemas de saúde mental vêm sofrendo mudanças com a descoberta de novos medicamentos psicotrópicos, drogas capazes de afetar a mente, as emoções e o comportamento. No entanto, existem diversas preocupações quanto ao uso excessivo, indevido, combinado e em grande quantidade destes medicamentos. Além disso, com o crescente surgimento de medicamentos para tratar as diversas doenças mentais, concomitantemente com aumento do número de pacientes, surgem preocupações, ainda, sobre a polifarmácia [1-2].

A polifarmácia psicotrópica é definida como a combinação de dois ou mais psicotrópicos, geralmente, apropriadas em circunstâncias específicas, podendo contribuir para a melhora dos sinais e sintomas de saúde mental do indivíduo. Destaca-se que, no mundo, entre 10% a 30% dos indivíduos que fazem uso de psicóticos estão expostos à polifarmácia [1-2].

Por outro lado, a polifarmácia psicotrópica encontra-se associada a uma maior carga de efeitos adversos, interações medicamentosas e interações medicamentosas-doença, que pode causar comprometimento cognitivo, risco de intoxicação, morbidade e mortalidade alta, internações hospitalares, gastos públicos, custos médicos, dentro outros [1-2].

Destaca-se, então, que a polifarmácia psicotrópica pode ser baseada em evidências de maior eficácia para distúrbios resistentes ao tratamento ou tratamento de multimorbidades específicas, por outro lado, pode resultar em eventos adversos graves. Dessa forma, surge a inquietação: “Diversos são os riscos causados pela polifarmácia psicotrópica, dentre eles o risco de intoxicação, o que a literatura atual apresenta sobre isso? Assim, o estudo objetiva analisar através da literatura atual o risco de intoxicação derivado da polifarmácia psicotrópica.

## **Métodos**

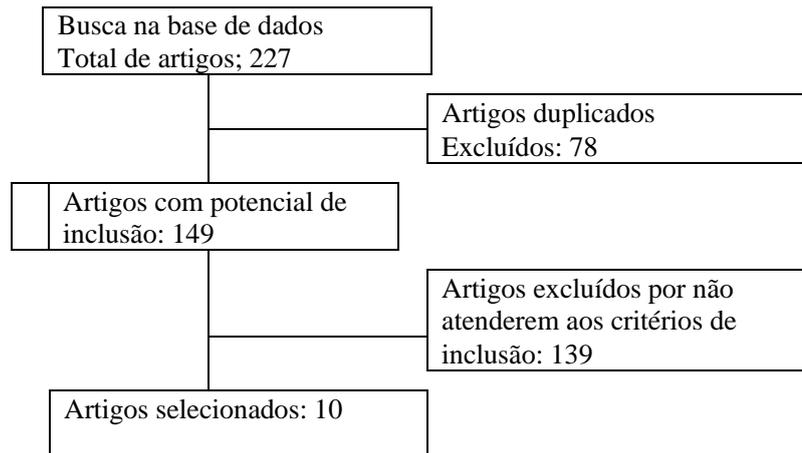
O presente estudo constitui-se como uma revisão sistemática de literatura, realizada seguindo as diretrizes do protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). A busca foi conduzida nas bases de dados Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Publisher Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (PubMed), *Web of Science e Excerpta Medica dataBASE* (Embase), utilizando os descritores: *Polypharmacy; Psychotropics; Intoxication; Poisoning*.

Para alcançar o objetivo deste estudo, a seleção e classificação dos estudos foram realizadas em várias etapas. Inicialmente, os estudos foram selecionados com base em critérios pré-estabelecidos. Em seguida, foram eliminadas duplicatas por meio da análise de títulos e resumos. Por fim, a seleção foi refinada com base na qualidade dos estudos, utilizando o Checklist for Measuring Quality de Downs e Black (1998). Apenas as publicações relevantes foram incluídas na análise final.

Os critérios de inclusão abrangeram artigos originais disponíveis na íntegra, nos idiomas inglês, português e espanhol, enquanto foram excluídos artigos duplicados e aqueles que não se alinhavam com o tema de estudo, além de dissertações.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, dez artigos foram identificados como atendendo ao objetivo do estudo [Figura 1].

Os estudos foram selecionados a partir do trabalho de dois revisores independentes, sendo os estudos eleitos de modo independente.



**Figura 1-** Fluxograma de seleção dos artigos.

## Resultados

Os artigos supracitados foram analisados a partir de uma leitura crítica e levantamento preciso dos resultados, categorizando os achados e resumindo as informações em quadro [Quadro 1].

**Quadro 1:** Detalhamento dos artigos selecionados

<b>Nome do Artigo</b>	<b>Autores e Data</b>	<b>Periódico</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Resultados</b>
Psychotropic polypharmacy in Australia, 2006 to 2015: a descriptive cohort study.	Brett, Daniels, Karanges, Buckley, Schneider, Nassir, McLachlan, Pearson, 2017.	British Journal of Clinical Pharmacology	Descrever a polifarmácia psicotrópica na Austrália entre 2006 e 2015.	A polifarmácia psicotrópica é comum, apesar das evidências de riscos e benefícios.
A cross sectional study of psychotropic medicine use in Australia in 2018: A focus on polypharmacy.	Brett, Pearson, Daniels, Wylie, Buckley, 2020.	British Journal of Clinical Pharmacology	Examinar o uso de medicamentos psicotrópicos prescritos com foco na polifarmácia psicotrópica.	O uso de psicotrópicos e certas combinações psicotrópicas não são bem apoiadas por evidências, levadas por uma prescrição potencialmente inadequada.



Increased risk of fatal intoxication and polypharmacy among psychiatric patients at death.	Reuss, Hasselstrøm, Linnet, Christoffersen, Leth, Boel, Banner, 2021	Journal of Forensic Sciences	Investigar os perfis de drogas farmacêuticas e drogas de abuso dos falecidos incluídos no estudo forense prospectivo dinamarquês baseado em autópsias em pacientes psiquiátricos.	Aqueles sem diagnóstico psiquiátrico tiveram menos intoxicações fatais por medicamentos em comparação com os grupos de diagnóstico psiquiátrico.
Polypharmacy Management in Older Patients.	Hoel, Giddings-Connolly, Takahashi, 2021	Mayo Clinic Proceedings	Compreender a polifarmácia e os riscos de intoxicação, aumento de hospitalizações e maiores custos de atendimento para indivíduos e sistemas de saúde.	Melhores práticas para reduzir opióides, benzodiazepínicos, e outros medicamentos incluem educação sobre risco.
Polypharmacy in Australian Veterans with Post-traumatic Stress Disorder upon Admission to a Mental Health Facility: A Retrospective Chart Review.	Mellor, Khoo, Saunders-Dow, Raguz, Taing, Hanjani, Freeman, Crawford, 2022	Drugs Real World Outcomes	Observar a prevalência de polifarmácia geral e psicotrópica em veteranos internados com transtorno de estresse pós-traumático.	Evidencia-se a importância de aumentar a conscientização sobre polifarmácia e combinações de medicamentos potencialmente inadequadas e a necessidade de uma melhor revisão de medicamentos pelos prescritores.



Potential drug-drug interactions in acute poisonings managed in the intensive care unit: Occurrence, risk factors and relationship to patient severity on admission.	Mainoli, Gonçalves, Ferreira, Mégarbane, 2022	Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology	Determinar a frequência de potenciais interações medicamentosas em pacientes envenenados.	Pacientes intoxicados em Unidade de Tratamento Intensivo apresentam alto índice potencial de evoluir para um grave desfecho.
Probable effects of polypharmacy and equivalent doses of psychotropic drugs on prevalence of adverse drug events among psychiatric inpatients in a general hospital in Japan	Aoyama, Tachi, Kubo, Koyama, Watanab, Aoyama, Teramachi 2024	Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental	Investigar os possíveis efeitos da polifarmácia e doses equivalentes de medicamentos psicotrópicos na prevalência de eventos adversos a medicamentos entre pacientes psiquiátricos internados em um hospital geral no Japão.	Um maior número de medicamentos psicotrópicos e doses mais elevadas estão associados a um aumento na ocorrência de eventos adversos, incluindo sedação intensa, comprometimento cognitivo e reações adversas graves.
	Lunghi, Rochette, Massamba Tardif, Ouali, & Sirois, 2023	Frontiers in Pharmacology	Traçar um retrato da polifarmácia entre idosos com esquizofrenia no período de 2000 a 2016.	Houve um aumento notável na exposição à polifarmácia entre idosos com esquizofrenia nos últimos anos, impulsionado principalmente por medicamentos não antipsicóticos. Isso levanta preocupações sobre os riscos crescentes de efeitos adversos e interações medicamentosas nessa população vulnerável.



Proarrhythmic drugs, drug levels, and polypharmacy in victims of sudden arrhythmic death syndrome: An autopsy-based study from Denmark.	Palsøe, Hansen, Torp-Pedersen, Winkel, Linnet, K, Tfelt-Hansen, & Banner, 2024	Heart Rhythm.	Descrever o perfil toxicológico das vítimas de SADS, com enfoque nos fármacos pró-arrítmicos, níveis de fármacos e polifarmácia.	A maioria da população com SADS tinha um exame toxicológico positivo, com uma proporção notavelmente grande de medicamentos pró-arrítmicos e polifarmácia. Este facto realça a necessidade de, no futuro, se dar atenção aos medicamentos como fator de risco para a SADS.
Serious adverse drug events associated with psychotropic treatment of bipolar or schizoaffective disorder: a 17-year follow-up on the LiSIE retrospective cohort study	Truedson, Ott, Wahlström, Lundqvist, Maripuu, Lindmark, ... & Werneke	Frontiers in Psychiatry	Determinar a incidência de EAMs graves em pacientes com transtornos bipolares ou esquizoafetivos, (b) explorar o papel da exposição ao lítio e (c) descrever a etiologia.	EAMs graves relacionados ao tratamento do transtorno bipolar (TB) ou esquizoafetivo (SZD) foram incomuns, mas não raros. Os indivíduos mais velhos estavam particularmente em risco. O risco foi maior em indivíduos expostos ao lítio.

Fonte: Elaborado pelos autores.

Os artigos elencados de maneira unânime destacam que a polifarmácia psicotrópica é comum, devido às diversas necessidades do indivíduo, como não resolução do problema com um determinado fármaco, necessitando de outros, ou surgimento de outros problemas em saúde mental, precisando de novos medicamentos para tratamento. Entretanto, combinações sem evidências científicas, prescrições sem diálogo entre os diversos profissionais de saúde e prescrições inadequadas, podem causar diversos riscos. Assim, o risco de intoxicação nos pacientes com polifarmácia é grande e pode gerar efeitos catastróficos na saúde do indivíduo, levando até mesmo a morte, conforme evidenciado pelos artigos destacados no estudo.

### Discussão

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), intoxicação é uma lesão resultante da exposição a uma substância exógena que causa lesão celular ou morte. Ela pode ser intencional ou acidental, através de inalação, ingestão, injeção ou absorção. Estima-se que, no mundo, as intoxicações causem 350.000 mortes a cada ano [3].



Os medicamentos psicotrópicos, como aqueles utilizados em caso de depressão e ansiedade, transitam em várias classes. Para pacientes que não respondem aos medicamentos propostos, diretrizes específicas apoiam a alteração do medicamento ou inclusão de um novo. Caso ainda não haja resposta, geralmente incluem-se mais medicamentos, até que os problemas possam ser minimamente sanados. Dessa forma, a polifarmácia é utilizada para tratar distúrbios resistentes ao tratamento ou tratamento de multimorbidades específicas [4].

No caso da polifarmácia de psicotrópicos, uma prescrição correta é extremamente importante, pois, alterações em doses, conflito de classes, combinações errôneas, podem resultar em intoxicações. Assim, o indivíduo pode sofrer consciência prejudicada, sonolência extrema, depressão respiratória, agitação, delírio, taquicardia, hipotensão, psicose, coma e morte. Neste sentido, cabe destacar que o profissional deve-se atentar para além da clínica, observando fatores como dose, metabolismo do fármaco e as condições físicas, clínicas e psicológicas do indivíduo para prescrever medicações [3-5].

Destaca-se, ainda, que a medida que se aumenta o número de profissionais de saúde aptos a prescreverem medicamentos, aumenta-se o número de medicamentos, pois, profissionais sem comunicação entre si e com o paciente, pode gerar o aumento do número de medicamentos prescritos. Isto ocorre, pois, quando há mais de quatro medicamentos concomitantes, as combinações são menos prováveis de serem baseadas em evidências e apresentam maior risco de danos, provavelmente decorrentes de falta de comunicação [6].

No Brasil, os medicamentos que mais causam intoxicação são os benzodiazepínicos, antigripais, antidepressivos, anti-inflamatórios. Segundo o estudo de Mellor *et al.* [2], na Austrália, os medicamentos antidepressivos e benzodiazepínicos, representaram 8,1% e 7,5%, respectivamente, dos medicamentos relatados como envolvidos em intoxicação fatal. Já para Brett *et al.* [6], combinações de vários medicamentos sedativos são impulsionados pela necessidade de sedação e alívio da ansiedade e angústia. No entanto, estas combinações são acompanhadas de maiores riscos de sedação intensa, intoxicação e morte, principalmente em idosos [7].

Segundo estudo de Mellor *et al.* [2], em 2018, na Austrália, a exposição nociva a polifarmácia representou 84% dos casos de hospitalização por intoxicação. Estima-se que aproximadamente 50% das internações hospitalares relacionadas a medicamentos e reações adversas associadas à hospitalização são potencialmente evitáveis [2].

Além disso, apreende-se que o número de morte por intoxicação em consequência da polifarmácia foi maior que por suicídio, segundo estudo de Mellor *et al.* [2]. Constata-se, ainda, mediante estudo de Reuss *et al.* [8], que indivíduos sem diagnóstico psiquiátrico possuem menos intoxicações fatais por polifarmácia que aqueles com diagnóstico psiquiátrico.

Por isso, a mortalidade por intoxicação de polifarmácia psicotrópica é uma preocupação cada vez mais importante, principalmente para os sistemas de saúde e os profissionais de saúde, devido à maior taxa de internação e gastos públicos e a maior prescrição de medicamentos para tratar a sintomatologia dos pacientes [9,10].

Ademais, torna-se necessário uma conscientização da população acerca das consequências da polifarmácia psicotrópica, o monitoramento regular dos medicamentos por médicos, farmacêuticos e outros profissionais de saúde e uma melhor comunicação entre os mesmos. Além disso, compreender que a polifarmácia é fundamental em alguns casos, traz

desdobramentos da necessidade de uma melhor qualidade de atendimento à saúde, desenvolvimento de critérios mais rígidos para prescrição de combinações medicamentosas e uma maior disseminação de estudos baseados em evidências científicas, para que minimizem os riscos de danos ao indivíduo, como a intoxicação [9,10].

O estudo de Aoyama et al. [11] destaca a prevalência significativa de polifarmácia entre pacientes psiquiátricos, com uma proporção considerável desses pacientes consumindo uma variedade de medicamentos psicotrópicos, incluindo antipsicóticos e antidepressivos. Esse padrão de uso de múltiplos medicamentos é preocupante, especialmente devido ao risco aumentado de intoxicação fatal, com opioides emergindo como uma preocupação particular devido à sua associação com uma parcela significativa de mortes por overdose. Esses resultados sublinham a importância de uma abordagem cuidadosa na prescrição e monitoramento de medicamentos psicotrópicos, especialmente em pacientes suscetíveis.

Palsøe et al. [12] expandem essa discussão ao examinar os perfis toxicológicos das vítimas de síndrome de morte arritmica súbita (SADS), revelando uma alta prevalência de polifarmácia e dosagens supratêrapias de medicamentos psicotrópicos. A presença de drogas conhecidas por prolongar o intervalo QT, um fator de risco para arritmias fatais, destaca a complexidade e os riscos associados à polifarmácia, especialmente em pacientes com condições médicas subjacentes. Esses achados enfatizam a necessidade de monitoramento rigoroso e diretrizes claras na administração de psicotrópicos, com o objetivo de minimizar o risco de eventos adversos graves, como morte súbita.

Lunghi et al. [13] trazem à tona a crescente prevalência da polifarmácia entre idosos com esquizofrenia, destacando os desafios únicos enfrentados por essa população, incluindo a necessidade de tratar comorbidades médicas e psiquiátricas. A complexidade do tratamento é agravada pela interação entre medicamentos psicotrópicos e condições médicas concomitantes, aumentando o risco de interações medicamentosas adversas e complicações adicionais. Esse estudo enfatiza a importância de uma abordagem holística no manejo da saúde mental e física de pacientes idosos, com ênfase na revisão regular do regime farmacológico para minimizar riscos e maximizar benefícios terapêuticos.

Por fim, a pesquisa de Truedson et al. [14] aborda as complexidades das interações medicamentosas em contextos de polifarmácia, destacando a necessidade de uma compreensão aprofundada dos mecanismos subjacentes a essas interações. A identificação de interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas clinicamente relevantes oferece insights cruciais para o manejo seguro e eficaz da polifarmácia de psicotrópicos, enfatizando a importância da medicina personalizada e do monitoramento regular para prevenir eventos adversos graves.

Em conjunto, esses estudos destacam a complexidade e os riscos associados à polifarmácia de psicotrópicos, sublinhando a necessidade de uma abordagem integrada e individualizada no manejo da saúde mental e física dos pacientes. Essas descobertas podem informar diretrizes clínicas, políticas de prescrição de medicamentos e estratégias de intervenção para mitigar os riscos e melhorar os resultados clínicos em pacientes com polifarmácia psicotrópica.

## **Conclusão**

O risco associado à polifarmácia psicotrópica é substancial e multifacetado, manifestando-se através de possíveis intoxicações decorrentes de interações medicamentosas adversas, superdosagem ou efeitos colaterais exacerbados. A combinação de diversos medicamentos psicotrópicos amplia consideravelmente o potencial de efeitos adversos, tais como sedação



intensa, comprometimento cognitivo, depressão respiratória e agitação. Essa variedade de substâncias pode complicar a identificação e o manejo de reações adversas, aumentando assim o risco de danos graves, inclusive fatais. Diante desse cenário, torna-se imprescindível uma abordagem cuidadosa na prescrição e monitoramento desses medicamentos.

Quanto aos limites deste estudo, ressalta-se a dependência da revisão da literatura existente, suscitando lacunas pela falta de dados atualizados e pesquisas específicas sobre o tema, bem como a possível dificuldade na generalização dos resultados, decorrente da variação na prática clínica e nas políticas de saúde entre diferentes contextos regionais e culturais. Sugere-se, para futuras pesquisas, a condução de estudos longitudinais que avaliem o impacto a longo prazo da polifarmácia psicotrópica na saúde dos pacientes, investigações sobre estratégias eficazes de prevenção e intervenção para minimizar os riscos de intoxicação, pesquisa qualitativa para explorar as percepções e experiências dos envolvidos, além de estudos que avaliem a eficácia de intervenções específicas, como revisões de medicamentos ou programas educacionais.

## **Referências**

1. Brett J, Pearson SA, Daniels B, Wylie CE, Buckley NA. A cross sectional study of psychotropic medicine use in Australia in 2018: A focus on polypharmacy. *Br J Clin Pharmacol.* 2020; v.87, p.1369-1377. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.14527>
2. Mellor R, Khoo A, Saunders-Dow E, Raguz E, Taing MW, Hanjani LS, Freeman C, Crawford D. Polypharmacy in Australian Veterans with Post-traumatic Stress Disorder upon Admission to a Mental Health Facility: A Retrospective Chart Review. *Drugs Real World Outcomes.* 2022 May 17. doi: 10.1007/s40801-022-00298-3.
3. Ruiz-Goikoetxea M, Cortese S, Magallón S. Risk of poisoning in children and adolescents with ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep,* 7584, 2018. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25893-9>
4. Rhee TG, Rosenheck RA. Psychotropic polypharmacy reconsidered: Between-class polypharmacy in the context of multimorbidity in the treatment of depressive disorders. *J Affect Disord.* 2019 Jun 1;252:450-457. doi: 10.1016/j.jad.2019.04.018
5. Rasimas JJ, Liebelt EL. Adverse Effects and Toxicity of the Atypical Antipsychotics: What is Important for the Pediatric Emergency Medicine Practitioner. *Clin Pediatr Emerg Med.* 2012 Dec 1;13(4):300-310. doi: 10.1016/j.cpem.2012.09.005.
6. Brett J, Daniels B, Karanges EA, Buckley NA, Schneider C, Nassir A, McLachlan AJ, Pearson SA. Psychotropic polypharmacy in Australia, 2006 to 2015: a descriptive cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2017 Nov;83(11):2581-2588. doi: 10.1111/bcp.13369.
7. Hoel RW, Giddings Connolly RM, Takahashi PY. Polypharmacy Management in Older Patients. *Mayo Clin Proc.* 2021 Jan;96(1):242-256. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.06.012.
8. Reuss CF, Hasselstrøm JB, Linnet K, Christoffersen DJ, Leth PM, Boel LWT, Banner J. Increased risk of fatal intoxication and polypharmacy among psychiatric patients at death. *J Forensic Sci.* 2021 Jan;66(1):255-264. doi: 10.1111/1556-4029.14586.
9. Bohnert AS, Ilgen MA, Galea S, McCarthy JF, Blow FC. Accidental poisoning mortality among patients in the Department of Veterans Affairs Health System. *Med Care.* 2011 Apr;49(4):393-6. doi: 10.1097/MLR.0b013e318202aa27.



10. Mainoli B, Gonçalves N, Ferreira JJ, Mégarbane B. Potential drug-drug interactions in acute poisonings managed in the intensive care unit: Occurrence, risk factors and relationship to patient severity on admission. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2022 Feb;130(2):337-345. doi: 10.1111/bcpt.13698.
11. Aoyama, K., Tachi, T., Kubo, S., Koyama, A., Watanabe, M., Aoyama, S., ... & Teramachi, H. (2024). Probable effects of polypharmacy and equivalent doses of psychotropic drugs on prevalence of adverse drug events among psychiatric inpatients in a general hospital in Japan. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, e2890.
12. Palsøe, M. K., Hansen, C. J., Torp-Pedersen, C., Winkel, B. G., Linnet, K., Tfelt-Hansen, J., & Banner, J. (2024). Proarrhythmic drugs, drug levels, and polypharmacy in victims of sudden arrhythmic death syndrome: An autopsy-based study from Denmark. *Heart Rhythm*.
13. Lunghi, C., Rochette, L., Massamba, V., Tardif, I., Ouali, A., & Sirois, C. (2023). Psychiatric and non-psychiatric polypharmacy among older adults with schizophrenia: trends from a population-based study between 2000 and 2016. *Frontiers in Pharmacology*, *14*, 1080073.
14. Truedson, P., Ott, M., Wahlström, L., Lundqvist, R., Maripuu, M., Lindmark, K., ... & Werneke, U. (2024). Serious adverse drug events associated with psychotropic treatment of bipolar or schizoaffective disorder: a 17-year follow-up on the LiSIE retrospective cohort study. *Frontiers in Psychiatry*, *15*, 1358461.