

# INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS: UMA ANÁLISE EXPLORATÓRIA EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

POTENTIAL DRUG INTERACTIONS: AN EXPLORATORY ANALYSIS IN  
COMMUNITY PHARMACY

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS POTENCIALES: UN ANÁLISIS  
EXPLORATORIO EN LA FARMACIA COMUNITARIA

Daniela Fernandes (daniela\_94@live.com.pt) \*

Ângelo Jesus (acj@estsp.ipp.pt) \*\*

## RESUMO

**Introdução:** Interações medicamentosas (IMs) podem ser descritas como a influência farmacológica de um fármaco sobre outro, quando administrados em combinação. Com o avanço da tecnologia farmacêutica, aumentam os fármacos disponíveis, aumentando também as possibilidades da ocorrência de interações entre medicamentos, já que a administração simultânea de dois ou mais medicamentos para um mesmo paciente se tornou uma prática comum. **Objetivos:** Analisar e classificar as interações medicamentosas potenciais (IMPs) do tipo fármaco-fármaco em prescrições de utentes com dislipidemia e/ou diabetes mellitus; determinar quais as IMPs mais prevalentes; determinar quais os fármacos mais associados a IMs; identificar todas as IMPs *major*, *minor* e moderadas na amostra. **Métodos:** Este estudo avaliou informação recolhida a partir de 101 prescrições de utentes com dislipidemia e/ou diabetes no distrito do Porto e Braga. Posteriormente, as informações relativas a cada um dos grupos da amostra foram analisadas com recurso à base de dados IBM Micromedex Complete Drug Interactions. Finalmente, foi feito o tratamento estatístico descritivo dos dados. **Resultados:** Em 101 prescrições, existem 116 potenciais interações medicamentosas no total, 32 Major e 84 Moderadas. Existem IMPs em 50 (ou 49,5%) das prescrições e em 24 das prescrições, (ou 23,8%) existe potencial para IMP major. **Conclusões:** Perante estes resultados, urge encontrar soluções que se foquem nas potenciais reações adversas ao medicamento (RAMs) provocados por IMs, de modo a aumentar a segurança dos utentes e da própria comunidade e melhorar a saúde pública.

*Palavras Chave:* polimedicação, interações medicamentosas, diabetes, dislipidemia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Drug interactions can be described as the influence of a drug over another drug when taken together. With the advancement of pharmaceutical technology, the available drugs have increased, increasing also the possibilities of occurrence of interaction between drugs, since the simultaneous administration of two or more drugs to a patient has become common practice. **Objectives:** The objectives of this study are: To analyze and to classify potential drug-drug

interactions in prescriptions of users with dyslipidemia and/or diabetes; to determine which potential drug-drug interactions are the most prevalent; to determine which drugs are most associated with potential drug-drug interactions; to identify all major, minor and moderate potential drug-drug interactions in the sample. Methods: The necessary information for the study was collected through the analysis of the prescriptions of 101 pharmacy users with dyslipidemia and/or diabetes in the district of Porto and Braga. Subsequently, the information relating to each of the sample groups was analyzed using the IBM Micromedex Complete Drug Interactions. Later, the data was given a descriptive statistical analysis. Results: In 101 prescriptions, there are 116 potential drug interactions in total, 32 Major and 84 Moderate. There are potential drug-drug interactions in 50 (49.5%) of the prescriptions and in 24 of the prescriptions (or 23.8%), there is potential for major drug-drug interactions. Conclusion: In light of these results, there is an urgent need to find solutions that focus on potential drug-related adverse reactions caused by drug-drug interactions to increase the safety of users and of the community itself and improve public health.

*Keywords: polymedication, drug-drug interactions, diabetes, dyslipidemia.*

## RESUMEN

Introducción: Las interacciones farmacológicas (IF) pueden describirse como la influencia farmacológica de un fármaco sobre otro cuando se administran en combinación. Con el avance de la tecnología farmacéutica, aumentan los medicamentos disponibles, así como las posibilidades de interacciones farmacológicas, ya que la administración simultánea de dos o más medicamentos al mismo paciente se ha convertido en una práctica común. Objetivos: Analizar y clasificar las interacciones farmacológicas potenciales (IFP) en las recetas de usuarios con dislipidemia y / o diabetes; determinar qué IFP son más frecuentes; determinar qué medicamentos están más asociados con los IF; identificar todos las IFP mayor, minor y moderate en la muestra; Métodos: Este estudio evaluó la información recopilada de 101 recetas de usuarios con dislipidemia y / o diabetes en los distritos de Porto y Braga. Posteriormente, la información para cada uno de los grupos de muestra se analizó utilizando la base de datos IBM Micromedex Complete Drug Interactions. Finalmente, se realizó el tratamiento estadístico descriptivo de los datos. Resultados: En 101 recetas, hay 116 posibles interacciones farmacológicas en total, 32 mayor y 84 moderate. Hay IFP en 50 (o 49.5%) recetas y en 24 de las recetas (o 23.8%) hay potencial para IFP mayor. Conclusiones: A la luz de estos resultados, es urgente encontrar soluciones que se centren en las reacciones adversas potenciales causadas por los IF, con el fin de aumentar la seguridad de los usuarios, de la comunidad y mejorar la salud pública.

*Palabras clave: polimedición, interacciones farmacológicas, diabetes, dislipidemia.*

\*Aluna do Mestrado em Farmácia – Área de Especialização em Farmacoepidemiologia e Farmacoterapia pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.

\*\* Instituto Politécnico do Porto, Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto. BPharm; PhD; Coordenador de Curso de Licenciatura em Farmácia da ESS-IPP

Submitted: 14 th July 2019

Accepted: 30 th January 2020

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Interações medicamentosas

Embora alguns problemas relacionados com medicamentos se desenvolvam de forma inesperada e não possam ser previstos, muitos estão relacionados a propriedades e ações farmacológicas previamente conhecidas, e podem ser razoavelmente antecipados (Hussar, 2000). Contudo, à medida que a terapêutica medicamentosa se torna mais complexa, com a prescrição simultânea de vários medicamentos, a capacidade de prever a magnitude, ou especificidade de qualquer fármaco diminui (Hussar, 2000). Muitos problemas relacionados com medicamentos são causados por interações medicamentosas. Interações medicamentosas são normalmente descritas como a influência farmacológica de um medicamento sobre outro, quando administrados em combinação. A interação medicamentosa (IM) pode também ocorrer quando os efeitos um fármaco são alterados pela presença de outra substância, nomeadamente fitoterápicos, alimentos, bebidas ou agentes químicos ambientais (Girona, 2013; Snyder, Polasek, & Doogue, 2012; Stockley, 2008). A designação Interação Medicamentosa Potencial (IMP) refere-se à possibilidade de um fármaco alterar os efeitos do outro quando ambos são administrados simultaneamente (Morales-Ríos et al., 2018). Estas IMPs, muitas vezes documentadas na literatura podem ou não ocorrer em determinado contexto (Mazzola, 2011; Monteiro et al., 2007). Se as interações medicamentosas desencadarem um efeito clínico ou laboratorial observável deverão ser classificadas como efetivas (Monteiro et al., 2007). No âmbito do presente artigo são consideradas de interesse as interações potenciais medicamento-medimento.

Quando dois medicamentos são administrados, concomitantemente, a um paciente, eles podem agir de forma independente ou interagir entre si, com aumento ou diminuição de efeito terapêutico ou tóxico de um ou de outro. Assim, a IM potencia uma resposta farmacológica diferente daquela que é definida para cada um dos fármacos quando se administram isoladamente (Monteiro et al., 2007). As IMs podem, assim, ter efeitos benéficos e previsíveis, mas noutras situações podem provocar resultados indesejáveis, nomeadamente a ineficácia do tratamento ou efeitos adversos graves (Leone et al., 2010; Pirmohamed, 2010).

As IMs são consideradas eventos adversos passíveis de prevenção e até evitáveis, se os profissionais de saúde (médicos, profissionais de farmácia e enfermeiros) conhecerem os conceitos e os mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos potenciadores deste fenómeno e se estiverem sensibilizados para a possibilidade da sua ocorrência justificar manifestações clínicas detetadas num determinado momento (Monteiro et al., 2007).

Com o avanço da tecnologia farmacêutica, aumentam os fármacos e formas farmacêuticas disponíveis, aumentando também as possibilidades da ocorrência de interações entre medicamentos, já que a administração simultânea de dois ou mais medicamentos a um mesmo paciente se tornou uma prática comum (Giudice, et al. 2018; Scondotto et al., 2018). Em Portugal, por exemplo, foi descrita uma percentagem de 36,7% de prescrições com sete ou mais medicamentos numa amostra constituída por 155 doentes nonagenários, no momento em que obtiveram alta (Correia et al., 2017).

A polimedicação é um dos principais fatores de risco para ocorrência de IMs e RAMs (Bagatini et al., 2011; Ceia, 2007; Correia et al., 2017). Estima-se que a frequência de interações medicamentosas varie entre 3 e 5% nos pacientes que usam seis medicamentos, e aumente para 20% naqueles que usam 10 (Bustamante et al., 2005).

Na realidade, qualquer indivíduo submetido a tratamento farmacológico com dois ou mais medicamentos é um alvo potencial de IMs, no entanto, tais são mais comuns nos idosos, devido a alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas relacionadas com o envelhecimento, existência de co-morbilidades e polimedicação (Silva *et al.*, 2010). A incidência geral desde fenómeno tende, portanto a aumentar proporcionalmente em relação ao número de medicamentos prescritos (Fuchs, Wannmache, & Ferreira, 2006).

Apesar das IMs serem um tema bastante estudado, com estimativas de incidência em diversos segmentos de doentes, não se tem verificado uma tendência de regressão do número de casos. Esta situação poderá dever-se a vários fatores. A não associação dos sintomas do doente com a sua medicação, mas sim com outras patologias ou condições (ex. envelhecimento), poderá conduzir à prescrição de mais medicamentos para tentar controlar esses sintomas, potenciando ciclos viciosos de IMs e RAMs. A ocorrência de situações agudas pode dar origem a prescrições realizadas em diferentes locais de prestação de cuidados que podem não ter em conta terapêuticas previamente prescritas, gerando assim interações esporádicas ou transitórias. Ainda, os sistemas informáticos de suporte à prescrição podem não identificar de forma clara o potencial de IMs associado a determinada prescrição (Mallet, Spinewine, & Huang, 2007; Prueksaritanont *et al.*, 2013; Rekić *et al.*, 2017).

## 1.2. Classificação das interações medicamentosas

É possível classificar as IMs usando vários critérios. Em função do seu mecanismo são classificadas como farmacêuticas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas (Aldaz, Arocas, Delgado, & Teresa, 2013; Ceia, 2007; Espinosa, 2015; Monteiro *et al.*, 2007).

Também podem ser classificadas em função do efeito sobre a saúde e em função da qualidade da documentação que as descreve (Aronson, 2007; Espinosa, 2015).

Nas interações farmacocinéticas um fármaco altera a taxa/extensão da absorção, distribuição, metabolismo ou excreção de outro fármaco (habitualmente designadas por interações ADME (Nelson *et al.*, 2016). Os mecanismos envolvidos são diversos, como a formação de complexos, competição pelos transportadores de captação, ou indução de enzimas de **metabolismo** e efluxo de transportadores (Cascorbi, 2012; Palleria *et al.*, 2013; Secoli, 2001). As interações farmacocinéticas podem ser avaliadas ou medidas pela alteração dos parâmetros cinéticos, como, concentração sérica, área sob a curva, tempo de semivida e quantidade total de fármaco excretado na urina.

As interações farmacodinâmicas são aquelas nas quais o efeito de um fármaco é influenciado diretamente por outro, muitas vezes no próprio local de ação (Stockley, 2008). A administração de uma combinação de medicamentos pode resultar numa alteração desta relação dose-resposta (Espinosa, 2015; Girona, 2013). Estudos de interação revelam que três diferentes tipos de interações farmacodinâmicas podem ocorrer: adição, sinergismo e antagonismo (Egan & Minto, 2010; Mager & Kimbo, 2016).

As interações farmacêuticas dizem respeito a perda de estabilidade de fármacos administrados por via intravenosa, quando misturados no mesmo equipamento de administração. Surgem, portanto, quando os fármacos apresentam incompatibilidade física ou química. Podem também ser denominadas por incompatibilidades medicamentosas, sendo fenómenos de natureza física, química ou físico-química, que ocorrem *in vitro* quando um fármaco é incompatível com o veículo de administração por via parentérica, quando dois ou

mais medicamentos são administrados na mesma solução ou misturados no mesmo recipiente (Hoefler, 2005; Monteiro et al., 2007; Secoli, 2001).

A Micromedex Health Solutions® Interactions classifica as interações medicamentosas em função do efeito no estado de saúde geral do doente em *major*, moderadas e *minor* - tabela 1- e em função do nível de evidência da documentação disponível - tabela 2 - (Aronson, 2007; Espinosa, 2015; Guastaldi, et al., 2011).

Tabela 1: Classificação das interações medicamentosas atribuída pela Micromedex em função do seu efeito no estado de saúde geral do doente

Major	Moderada	Minor
Provocam risco de morte e/ou requererem intervenção médica urgente para minimizar efeitos adversos graves.	Resultam em exacerbação das condições clínicas do paciente e/ou requererem troca da terapêutica; no entanto não requerem tratamento adicional.	Interações medicamentosas com efeitos clínicos limitados, podendo a sua manifestação incluir o aumento da frequência ou severidade dos efeitos colaterais, não requerendo alterações da terapêutica.

Elaborada com base em: Aronson (2007), Espinosa (2015) e Guastaldi, et al. (2011)

Tabela 2: Classificação das interações medicamentosas atribuída pela Micromedex em função do nível de evidência

Classificação	Evidência
Excelente	Estudos controlados demonstram de forma clara a existência da interação
Boa	A documentação sugere com veemência a existência da interação, mas faltam estudos realizados de modo adequado
Suficiente	A documentação disponível é insatisfatória mas as considerações farmacológicas levam os clínicos a suspeitar da existência da interação ou, ainda, quando a documentação é boa para um medicamento farmacologicamente similar
Insuficiente	A documentação é insuficiente e relatos de casos limitados, mas eventos clínicos são teoricamente possível
Desconhecido	Documentação não existente/desconhecida

Elaborada com base em: Aronson (2007), Espinosa (2015) e Guastaldi, et al. (2011)

### 1.3. Patologias em estudo

As doenças de referência do presente estudo, dislipidemia e diabetes mellitus constituem fatores de risco para as doenças cardiovasculares, principais causas de morbilidade e mortalidade a nível mundial. Os resultados do estudo de Mariano et al. (2015) identificam a dislipidemia como um fator de risco prevalente na população portuguesa, com uma prevalência da hipercolesterolemia de 52% para colesterol total ( $CT \geq 190\text{mg/dl}$ ) e 55% para lipoproteínas de densidade baixa, ( $LDL-C \geq 115\text{mg/dl}$ ). Cerca de 23% da população estará medicada com pelo menos uma estatina. Este estudo identifica uma ligeira diminuição na prevalência desta patologia - 16% - em relação ao último estudo nacional realizado em 2001. Já as estatinas terão tido um aumento exponencial de vendas em Portugal, em especial a sinvastatina e a rosuvastatina. A aparente contradição entre os resultados obtidos é atribuída a possíveis mudanças negativas no comportamento e estilo de vida dos portugueses, fraca adesão à terapêutica farmacológica ou prescrição de estatinas em doses sub-terapêuticas (Mariano, et al., 2015).

O Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes – Edição de 2016, estimava que a prevalência da Diabetes em 2015 na população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos (7,7 milhões de indivíduos) era de 13,3%, o correspondente a mais de 1 milhão de portugueses neste grupo etário, indicativo de que esta patologia sofre um forte

aumento da prevalência com a idade. O relatório atribui um papel significativo à diabetes nas causas de morte, tendo estado na origem de 4,0% das mortes ocorridas em 2015. Por outro lado, estes doentes apresentam descompensações várias, nomeadamente, renais, oftálmicas, coma diabético, cetoacidose e alterações circulatórias periféricas (Correia, 2016). A redução dos danos provocados pelas complicações decorrentes da diabetes implica o controlo rigoroso da hiperglicemia, e de outras patologias, com destaque para a dislipidémia (Correia, 2016).

## 2. METODOLOGIA

Foi realizado um estudo observacional transversal, de tipo descritivo de carácter exploratório, (Levin, 2006), com recurso a prescrições de utentes de farmácias dos distritos do Porto e Braga. O estudo teve a duração de 9 meses, de setembro de 2018 a maio de 2019, sendo a população alvo utentes com diabetes, dislipidémia ou ambas as patologias, de farmácias dos distritos do Porto e Braga. Da população acima identificada, foi selecionada uma amostra para estudo, amostragem não probabilística por conveniência. Foram selecionadas todas as prescrições com mais de dois medicamentos por prescrição, num total de 101.

A recolha dos dados foi efetuada com o apoio das Farmácias e de uma equipa de colaboradores – C1 e C2 – em cada Farmácia e com papéis distintos. Todas as Farmácias concordaram em participar no estudo, após ter sido requerida autorização através de formulário próprio que se encontra devidamente assinado e carimbado. Ressalva-se contudo, que a magnitude da sua participação foi díspar.

No sentido de garantir o anonimato dos dados, todas as prescrições foram selecionadas pelo colaborador C1 que procedeu à sua anonimização. Posteriormente o colaborador C2 foi responsável pela introdução de dados numa plataforma *online* de acesso restrito atribuindo-lhes um código alfanumérico. A equipa de investigação compilou os dados, de todas as Farmácias, remotamente. Foram excluídas as prescrições que, embora de utentes pertencentes aos grupos selecionados, continham apenas um medicamento, visto não haver possibilidade de interação medicamentosa.

Para as prescrições consideradas de interesse foi feita a correspondência entre as designações comerciais e a denominação genérica dos medicamentos prescritos e, de seguida tradução do nome do fármaco para Inglês, a fim de as informações relativas a cada um dos grupos da amostra serem posteriormente analisadas com recurso à base de dados Micromedex. Posteriormente foi criada uma base de dados para armazenamento e consulta dos dados. Foi feito o tratamento estatístico descritivo dos dados, calculando-se o número total de IMPs, o número de IMPs *major*, moderadas e *minor*, a percentagem total de prescrições que potenciem IMPs.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1. Caracterização da amostra

Foram analisadas no decurso desta investigação 101 prescrições, de um mesmo número de utentes de farmácias dos distritos do Porto e Braga, que cumpriam os parâmetros acima delineados.

Foram analisadas mais prescrições de utentes do género masculino, 58 correspondentes a 57,4%, do que feminino, 43 correspondentes a 42,6%. A maioria das prescrições analisadas, 87, correspondente a 86,1% dizia respeito a utentes com ambas as doenças em estudo, a diabetes e a dislipidémia. Apenas 10 das prescrições diziam respeito a utentes diabéticos e 4 diziam respeito apenas a utentes com dislipidémia.

Em relação à idade dos utentes, a média foi de 67,4 anos, com um desvio padrão de 8,78. Apenas 17 prescrições pertenciam a indivíduos com idades inferiores a 60 anos.

A maioria das prescrições pertencia a utentes dos concelhos de Matosinhos e Porto, 24 (23,8%) e 29 (28,7%) respetivamente. As restantes prescrições pertencem a utentes dos concelhos de Paços de Ferreira, 15 (14,85%); Cabeceiras de Basto, 10 (9,9%); Gondomar, 7 (6,9%); Trofa, 6 (5,9%); Penafiel, 5 (4,95%); Braga, 3 (2,97%) e Santo Tirso, 2 (1,98%).

Analisado o número de medicamentos por prescrição verifica-se que apenas 22,8% (n=23) das prescrições incluíam dois medicamentos. As restantes 77,2% (n=78) incluíam 3 ou mais medicamentos. Há um número bastante significativo de prescrições, 15 (14,85%), que incluíam seis ou mais medicamentos.

#### 3.2 Interações Medicamentosas Totais

O risco de IMP – tabela 3 – estende-se a cerca de metade das prescrições analisadas (50 em 101 – 49,5%), e em mais de um quarto detetou-se risco de IMP major. Ao risco elevado que as IMPs major podem acarretar em termos de saúde acresce que em cerca de 18 prescrições existe risco simultâneo de interações *major* e interações moderadas. Não foram detetadas IMP *minor*.

A análise da tabela 3 permite concluir que na mesma prescrição coexiste a possibilidade de ocorrência de várias interações, variando o número de 2 a 7. O número máximo de IMPs major por prescrição foi 6 e o de moderadas foi 6.

Detetaram-se, no total, 116 IMPs das quais 32 *major* e 84 moderadas. Do total de IMPs detetadas, 106 surgem nas prescrições de utentes com idade igual ou superior a 60 anos, e em utentes com idade igual ou inferior a 59 anos surgem apenas 10.

Nas prescrições de utentes com idade igual ou inferior a 59 anos surgem 5 IMPs *major* e 5 moderadas. As restantes dizem respeito a prescrições de utentes com idade igual ou superior a 60 anos (27 *major* e 79 moderadas).

As IMPs mais prevalentes neste estudo foram o par metformina/bisoprolol, em 14% das prescrições e os pares hidroclorotiazida/metformina, AAS/metformina, fenofibrato/estatinas e amlodipina/estatinas, todos com uma frequência de 10%.

Recorrendo apenas às 50 prescrições em que surgiram medicamentos com potencial para gerar IMPs e com base na fonte de informação selecionada, procuraram-se os medicamentos mais envolvidos em IMPs e registou-se também em quantas prescrições surgem e, destas, em quantas geram IMP – tabela 4. O critério estabelecido foi registar medicamentos envolvidos em três ou mais interações. Verificou-se que praticamente todos os medicamentos que neste grupo de prescrições geram IMP estão envolvidos em três ou mais. As exceções são pioglitazona-glimepirida, captopril, zolpidem e alprazolam. Os dois primeiros, porque interagem, respetivamente com a hidroclorotiazida e a metformina estão presentes na coluna "segundo medicamento envolvido na interação".

**Tabela 3: Número de prescrições com IMPs major e moderadas**

NÚMERO TOTAL DE PRESCRIÇÕES	Nº DE PRESCRIÇÕES SEM POTENCIAL DE IM	Nº DE PRESCRIÇÕES COM POTENCIAL DE IMP		
		Nº DE PRESCRIÇÕES COM POTENCIAL PARA IM MODERADAS	Nº DE PRESCRIÇÕES COM POTENCIAL PARA IM MAJOR	Nº DE PRESCRIÇÕES COM POTENCIAL PARA IM MAJOR E MODERADAS
101	51	50		
		24	6	19

Tabela 4: Medicamentos mais envolvidos em IMPs

Medicamento 1	Medicamentos envolvidos na interação		Nº de prescrições em que surge o medicamento 1	Nº de prescrições em que o medicamento 1 apresenta IMP
	Medicamento 2 envolvido na IMP			
	Nome	Nº		
Hidroclorotiazida	Ibuprofeno; aas; gliclazida; glimepirida; metformina-glibenclamida; metformina-vildagliptina; metformina; pioglitazona-glimepirida; metformina-glibenclamida; metformina-sitagliptina; pioglitazona-glimepirida	11	13	10
Metformina (ou m. + outro ado)	Bisoprolol; captopril; carvedilol; enalapril; furosemida; hidroclorotiazida; insulina; lisinopril; perindopril	9	25 (+14)	15 (+14)
Lisinopril	Espironolactona; metformina; hidroclorotiazida; aas; dapagliflozina; furosemida; gliclazida; metformina; metformina-sitagliptina;	9	11	10
Ácido acetilsalicílico	Furosemida; hidroclorotiazida; metformina; nebivolol glibenclamida; acetato de metilprednisolona; bisoprolol; insulina; perindopril	9	10	10
Gliclazida	Empagliflozina; enalapril; hidroclorotiazida; lisinopril; aas	6	12	7
Furosemida	Insulina; sitagliptina; lisinopril; aas; glibenclamida; metformina-vildagliptina	6	4	4
Fenofibrato	Rosuvastatina; insulina; atorvastatina; sinvastatina; pravastatina	5	5	5
Enalapril	Dapagliflozina; gliclazida; glibenclamida; vildagliptina; metformina	5	5	5
Perindopril	Diltiazem; empagliflozina; metformina; glibenclamida; sitagliptina	5	4	4
Insulina	Ácido acetilsalicílico; fenofibrato; sitagliptina; furosemida; metformina-vildagliptina	5	3	3
Digoxina	Amlodipina; esomeprazol; metformina; sinvastatina; torasemida	5	1	1
Atorvastatina	Fenofibrato; clopidogrel; amlodipina; lercanidipina	4	22	6
Sinvastatina	Clopidogrel; amlodipina; digoxina; fenofibrato	4	11	3
Amlodipina	Digoxina; sinvastatina; atorvastatina; pitavastatina	4	8	5
Clopidogrel	Atorvastatina; esomeprazol; pantoprazol; sinvastatina	4	6	4
Nebivolol	Alfuzosina; insulina; sitagliptina; aas	4	2	2
Bisoprolol	Ácido acetilsalicílico; clonidina; metformina	3	7	7

Há grupos de medicamentos de uso generalizado envolvidos em muitas IMPs nomeadamente: AAS; anti-diabéticos orais (ADOs) e insulina; bloqueadores beta; diuréticos; inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os anti dislipidémicos. Assim, no universo das prescrições em que surgem IMPs, o medicamento mais prescrito foi a metformina, que consta em 29 (58%) delas, seguida da atorvastatina, que está presente em 22 (44%) e da gliclazida, que consta em 12 (24%). Dos medicamentos prescritos, o AAS, a metformina, a hidroclorotiazida e lisinopril são aqueles que interagem com o maior número de outros medicamentos. O AAS, a metformina e a insulina são os medicamentos que interagem com mais classes de medicamentos.

O ácido acetilsalicílico interage com os anti diabéticos orais, a insulina, os bloqueadores beta, diuréticos de ansa e tiazídicos e inibidores da enzima de conversão da angiotensina, num total de 9 medicamentos.

A metformina interage com todos os grupos de medicamentos acima indicados, e a insulina também. A metformina e a insulina interagem com nove medicamentos e a gliclazida com cinco.

Já no caso do bisoprolol, das sete prescrições em que se encontra, três delas apresentam potencial para interações medicamentosas. O bisoprolol interage com três medicamentos, todos eles de classes diferentes: anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), agonistas do receptor  $\alpha_2$  e ADOs. Outro bloqueador beta, o nebivolol, consta em duas prescrições, nas quais foram identificadas IMPs envolvendo-o, tendo potencial de interação com quatro medicamentos, de quatro classes diferentes: Bloqueador  $\alpha_1$ , Insulinas, ADOs e AINEs.

Das 13 prescrições que incluem a hidroclorotiazida, dez apresentam IMPs, ou seja, 76,9% das prescrições com hidroclorotiazida apresentam uma potencial interação envolvendo este medicamento. Este fármaco interage com nove outros fármacos de duas classes medicamentosas diferentes: AINEs e ADOs. Em 100% das prescrições contendo o diurético de ansa furosemida, foram detetadas IMPs. A furosemida apresenta IMPs com seis outros fármacos, de quatro classes medicamentosas diferentes: AINEs, ADOs, Insulinas e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs).

Em relação ao perindopril, lisinopril e enalapril estes constam, respetivamente, de 4, 11 e 5 prescrições. Foram detetadas IMPs com o enalapril e com o perindopril em todas as prescrições onde figuram, enquanto este fenómeno está presente em dez das onze prescrições em que aparece o lisinopril. O perindopril interage com cinco medicamentos, de duas classes diferentes: bloqueador dos canais de entrada de cálcio e ADOs, o enalapril também interage com cinco medicamentos, todos da mesma classe-ADOs. O lisinopril interage com nove medicamentos pertencentes a três classes diferentes: ADOs, diuréticos e AINEs.

Já a pravastatina, apesar de ser o segundo medicamento que mais aparece nas prescrições, em 22 (44%), apenas em seis destas foram detetadas IMPs, o que indica uma prevalência de interação em apenas 6% de prescrições, contrastando com as situações dos medicamentos atrás referidos. Apenas interage com quatro outros medicamentos. A segunda estatina mais representada nas 50 prescrições com IMPs, a sinvastatina, embora interaja também com quatro outros medicamentos surge apenas em 11 (22%) das prescrições e as IMPs são evidenciadas em apenas 3 (6%) delas.

Em relação ao fenofibrato, este foi identificado em oito prescrições, e em cinco destas foram detetadas IMPs envolvendo este fármaco. O fenofibrato interage com cinco fármacos, de duas classes medicamentosas diferentes: Estatinas e Insulinas.

A amlodipina e o clopidogrel surgem em 8 e 6 prescrições, respetivamente. Em cinco das prescrições nas quais foi identificada a amlodipina foram identificadas IMPs, com quatro

medicamentos pertencentes a duas classes medicamentosas: Cardiotónicos e Estatinas. Em quatro das seis prescrições que contêm o clopidogrel foram identificadas IMPs com quatro outros medicamentos, de duas classes medicamentosas: Estatinas e Inibidores da Bomba de Protões.

Finalmente, embora a digoxina surja numa prescrição, interage com cinco medicamentos, de cinco classes diferentes: Bloqueador dos canais de entrada de cálcio, Inibidor da Bomba de Protões, ADOs, Estatinas e diuréticos.

### 3.3. Pares de medicamentos envolvidos em Interações Major Potenciais

No presente trabalho foram detetadas 32 IMPs major, devidas a 23 pares de medicamentos. Na tabela 5 discriminam-se estes pares de medicamentos, bem como as consequências da interação na saúde do utente.

Tabela 5: Pares de medicamentos envolvidos em IMP major

MEDICAMENTOS ENVOLVIDOS NAS INTERAÇÕES MAJOR	MECANISMO DA INTERAÇÃO
AAS/METFORMINA	RISCO DE HIPOGLICÉMIA AUMENTADO.
AAS /HIDROCLOROTIAZIDA	PODE OCORRER A REDUÇÃO DA EFICÁCIA DIURÉTICA E NEFROTOXICIDADE.
AAS /FUROSEMIDA	PODE OCORRER A REDUÇÃO DA EFICÁCIA DIURÉTICA E NEFROTOXICIDADE.
AAS /GLICAZIDA	RISCO DE HIPOGLICÉMIA AUMENTADO.
AAS /GLIBENCLAMIDA	RISCO DE HIPOGLICÉMIA AUMENTADO.
ALPRAZOLAM /ZOLPIDEM	RISCO DE DEPRESSÃO DO SNC MAIS ACENTUADA.
AMLODIPINA/DIGOXINA	RISCO DE COMPLETO BLOQUEIO CARDÍACO.
AMLODIPINA/ESTATINAS (SINVASTATINA/ATORVASTATINA/PITAVASTATINA)	RISCO DE MAIOR EXPOSIÇÃO A SINVASTATINA E UM MAIOR RISCO DE RABDOMIÓLISE.
BISOPROLOL/CLONIDINA	RISCO AUMENTADO DE BRADICARDIA SINUSAL, E AUMENTO DA RESPOSTA A RETIRADA DA CLONIDINA- HIPERTENSÃO DE REFLEXO.
CLOPIDOGREL/ESOMEPRAZOL	CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DO METABOLITO ATIVO DIMINUÍDAS É CONSEQUENTE REDUZIDA ATIVIDADE ANTI-PLAQUETÁRIA.
CLOPIDOGREL/PANTOPRAZOL	CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DO METABOLITO ATIVO DIMINUÍDAS É CONSEQUENTE REDUZIDA ATIVIDADE ANTI-PLAQUETÁRIA.
FENOFIBRATO/ESTATINAS (ROSUVASTATINA, SINVASTATINA, ATORVASTATINA, PRAVASTATINA)	RISCO DE RABDOMIÓLISE E MIOPATIA AUMENTADOS.
IBUPROFENO/HIDROCLOROTIAZIDA	RISCO DE COMPROMETIMENTO DA EFICÁCIA DO EFEITO DOS DIURÉTICOS E DE NEFROTOXICIDADE
INSULINA/PIOGLITAZONA	MAIOR RISCO DE RETENÇÃO DE FLUÍDOS E HIPERTENSÃO, E DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.
LERCANIDIPINA/ATORVASTATINA	AUMENTO DA EXPOSIÇÃO A ATORVASTATINA E AUMENTO DO RISCO DE RABDOMIÓLISE.
LISINAPRIL/ESPIRONOLACTONA	USO CONCOMITANTE DE IECAS E DIURÉTICOS POUPADORES DE POTÁSSIO PODE RESULTAR EM HIPERCALÉMIA
METFORMINA/SITAGLIPTINA	RISCO AUMENTADO DE HIPOGLICÉMIA

Os riscos associados às interações major detetadas no presente estudo – tabela 5 – incluem situações potencialmente graves, algumas potencialmente fatais que carecem de intervenção médica urgente, dado o elevado risco associado. Destaque para o bloqueio cardíaco potencialmente fatal (amlodipina/digoxina); rbdomiólise e miopatia (fenofibrato/rosuvastatina e amlodipina/sinvastatina); retenção de fluídos e insuficiência cardíaca (insulina/pioglitazona) e reduzida ação anti-plaquetária do clopidogrel (clopidogrel/esomeprazol), com comprometimento da terapêutica anti-trombótica dos

utentes que tomam este medicamento e aumenta o seu risco de experienciar eventos agudos relacionados com fenómenos pró-trombóticos, como o enfarte agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral. Também o risco de hipoglicemia pode comprometer a vida dos doentes, quando grave.

## 4. DISCUSSÃO

### 4.1. Interações medicamentosas totais

O número médio de medicamentos prescritos neste estudo foi de 3,8 (um total de 384 em 101 prescrições) e o desvio padrão calculado foi de 1,58. Esta média aproxima-se do detalhado nos estudos de Oldak e colaboradores (2019), Nobili e colaboradores (1997) sendo ligeiramente inferior à apresentada no estudo de Marquito e colaboradores (2014) (Marquito et al., 2014; Nobili et al., 1997; Oldak et al., 2019).

Estes dados corroboram a evidência da existência de um grande número de doentes polimedicados, situação associada à existência de várias co-morbilidades, especialmente nos idosos (Nobili et al., 2011). Uma percentagem elevada, 70,7%, das interações totais foram encontradas em prescrições com 5 ou mais medicamentos; no caso das IMPs major, esta percentagem também é elevada: 65,6%. Estes dados estão em consonância com a descrição que a polimedicação constitui um grave problema de saúde pública não só nos idosos, mas também em pessoas que sofrem de outras patologias, como por exemplo, doenças psiquiátricas e cancro (Bortolasci et al., 2018; Oldak et al., 2019; Secora, Alexander, Ballew, Coresh, & Grams, 2018).

Foram identificadas IMPs em 49,5%, das prescrições. Nestas prescrições foram identificadas IMPs moderadas em 43 (86%) e major em 25 (50%). O número médio de IMPs é 2,32 (desvio padrão de 1,78), valor um pouco superior ao aferido pelo estudo de Piedade e colaboradores (2015). A frequência de IMPs moderadas foi de 72,4% e a de IMPs major foi de 27,6%. A frequência deste último tipo de interações é idêntica à detalhada no estudo de Piedade e colaboradores (2015) e superior à do estudo de Correia e colaboradores (2015) (L. Correia et al., 2017; Piedade, Silva, Lemos, Valasques Júnior, & Lemos, 2015).

O potencial de interação entre a metformina e outros antidiabéticos orais, cujos efeitos adversos incluem hipoglicémia, é um dado particularmente preocupante, pois já existem opções terapêuticas seguras e comumente identificadas em diversas guidelines, como por exemplo, a delineada por Duarte e colaboradores, 2018 (Duarte, Melo, & Nunes, 2018), que minimizam o risco de hipoglicémia. Nesta *guideline*, são recomendadas outras classes terapêuticas, como os inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2 (SGLT2), agonistas do peptídeo semelhante ao glucagon, e inibidores da dipeptidil peptidase-IV, como alternativa mais segura em relação a terapêutica conjunta entre metformina e outros antidiabéticos.

Os anti-dislipidémicos apresentaram elevado potencial de interações entre si, nomeadamente as estatinas e os fibratos, resultado em conformidade com resultados do trabalho de Secoli e colaboradores (Secoli et al., 2012). Todavia, é de considerar que em alguns utentes com dislipidémias graves, a combinação estatinas+fibratos, apesar do risco de miopatia, que é relativamente baixo, deve ser pesado contra o aumento da expectativa de vida que pode ocorrer pela combinação destes dois grupos de medicamentos, o qual pode ser resultado da redução do colesterol LDL (ação na qual as estatinas são mais efetivas) e aumento do colesterol HDL (ação na qual os fibratos são mais efetivos) (Opie, 2000).

## 4.2. Mecanismos envolvidos nas interações medicamentosas potenciais major

As três IMPs major mais frequentes foram: AAS-Metformina; Amlodipina-Estatina e Fenofibrato-Estatinas.

A IMP major entre o AAS e a Metformina é a mais frequentemente identificada, em 8 prescrições (16%). Na Micromedex, o mecanismo não é aprofundado, no entanto, a descrição da interação refere que a consequência da sua ocorrência é um aumento do risco de hipoglicemia, ou seja, o AAS potencia de alguma forma o efeito da Metformina. O mecanismo pela qual ocorre não foi totalmente elucidado; no entanto, Hassan e colaboradores (2016) sugerem que a interação entre os dois fármacos é farmacodinâmica e devido a uma adição dos efeitos destes (Hassan, Mudawi, & Sulaiman, 2016). Ressalva-se também que a metformina não é metabolizada, mas excretada a nível renal na sua totalidade. Os AINEs, como o AAS, podem provocar lesões renais, diminuindo a clearance (excreção) renal da metformina, e assim promover o desenvolvimento de acidose láctica, um dos seus efeitos adversos importantes (Hassan et al., 2016; Huri & Wee, 2013; Stockley, 2008).

A interação entre a Amlodipina e as Estatinas (Amlodipina-Atorvastatina; Amlodipina-Sinvastatina; Amlodipina-Sinvastatina; Amlodipina-Pitavastatina) está presente em 5 prescrições (10%). No Micromedex, é descrito que administração concomitante destes dois fármacos aumenta a exposição do organismo às estatinas, aumentando então o risco de reações adversas comuns destes fármacos, como rabdomiólise e miopatia. Esta interação é classificada como uma interação farmacocinética, pois o mecanismo pelo qual ocorre afeta o metabolismo das estatinas. Sendo a amlodipina e outras dihidropiridinas substratos do CYP3A4, que também é responsável pelo metabolismo das estatinas, a administração conjunta destes vai provocar competição pelo local ativo da enzima mencionada, sendo que as dihidropiridinas apresentam vantagem, pelo que diminui o metabolismo e subsequente inativação das estatinas. Assim, aumenta a concentração máxima plasmática de estatinas, o seu tempo de semi-vida e o seu efeito nos tecidos, aumentando então o risco de estas provocarem efeitos adversos como miopatia e rabdomiólise (Collado, López, & Bueno, 2013; Cos, 2008; Monteiro et al., 2007).

A interação entre as estatinas e os fenofibratos tem também uma frequência de 10%, correspondente a 5 prescrições. Na Micromedex, é referido que o uso concomitante destas duas classes de anti-dislipidémicos pode aumentar o risco de rabdomiólise e miopatia, tal como a IMP anteriormente descrita, no entanto, neste caso o mecanismo da interação é farmacodinâmico, por adição de efeito, uma vez que tanto as estatinas como o fenofibrato provocam rabdomiólise e miopatia; a sua administração em conjunto aumentam o risco destes eventos (Collado et al., 2013; Cos, 2008; Monteiro et al., 2007). Todavia, no momento da prescrição tem de se pesar os benefícios duma terapêutica dupla com estatinas e fenofibrato, que por terem mecanismos de ação diferentes podem ter maior eficácia em casos de dislipidémias mistas (o fenofibrato é mais eficaz na hipertrigliceridémia e as estatinas são mais eficazes na hipercolesterolémia), contra a possibilidade de interação e ocorrência de efeitos adversos. Deste modo, em utentes nos quais se optou por uma terapêutica dupla, estes devem ser monitorizados frequentemente para verificar se aparecem efeitos adversos que podem ser atribuídos a uma IM entre estatinas e fibratos.

De referir que a digoxina, fármaco com elevado potencial para gerar IMs apenas estava presente numa prescrição, e não é um medicamento comumente prescrito atualmente. Contudo, na prescrição onde surge foram identificadas cinco IMPs potenciais envolvendo este fármaco, 4 moderadas e uma major. O elevado potencial da digoxina para gerar IMs está

documentado em vários estudos (Monteiro et al., 2007; Moura, Acurcio, & Belo, 2009; Tavares, Macedo, & Mendes, 2013).

Os resultados obtidos, tal como outros citados, indicaram que o problema das IMPs é realmente grave e prevalente, principalmente em doentes polimedicados e/ou idosos, sendo estes últimos devido a alterações fisiológicas e morfológicas mais suscetíveis a RAM devidas a IMs. Assim, uma recolha mais aprofundada de informação sobre interações medicamentosas poderia ajudar a reduzir efeitos adversos com estas relacionadas (Dechanont, Maphanta, Butthum, & Kongkaew, 2014; Varallo, Costa, & Mastroianni, 2013). Kafeel e colaboradores (2014) entendem que o uso de bases de dados para verificar as prescrições antes da dispensa de medicamentos deve ser encorajado, e que os profissionais de farmácia devem ter não só as capacidades técnicas como também a autoridade para efetuar alterações nas prescrições quando necessário (Kafeel et al., 2014).

É reconhecido um efeito benéfico na participação de profissionais de farmácia hospitalar na supervisão de doentes com possíveis IMs, sendo recomendada a sua intervenção na revisão do perfil do doente, bem como na orientação da administração do medicamento e na perceção das consequências e gravidade de potenciais IMs (Rivkin & Yin, 2011). Desta forma, e dada a confiança que o pessoal médico, muitas vezes, deposita no profissional de farmácia como uma fonte de informação segura sobre as IMs relevantes em clínica é importante o desenvolvimento de conhecimentos sólidos por parte desta classe profissional (Savernio et al., 2011) por forma a tornar a sua ação cada vez mais preponderante.

Será, pois, pertinente que os profissionais de farmácia possam participar no processo de monitorização terapêutica, nomeadamente na revisão da ocorrência de possíveis interações medicamentosas. O seu envolvimento em atividades de avaliação auxilia o alcance de um eficaz, seguro e racional uso de medicamentos. Estas funções são, não só possíveis, como desejáveis, face ao investimento na formação superior dos profissionais de farmácia, através da Licenciatura ou do Mestrado Integrado, capacitando-os, assim, como uma força de trabalho altamente qualificada (Jesus, Vasconcelos, & Cruz, 2015; Vasconcelos & Jesus, 2014).

## CONCLUSÃO

A problemática das IMs tem recebido nos últimos anos alguma atenção por parte da comunidade científica, revelando dados preocupantes que apontam este fenómeno como causa significativa de internamentos hospitalares, locais onde a maioria dos estudos foram efetuados. Havendo até à data pouca investigação no contexto da comunidade, este estudo propôs-se, então, apresentar uma imagem do que se passa em termos de IMPs num segmento específico da população em contexto comunitário.

As IMPs mais prevalentes neste estudo foram: metformina/bisoprolol, hidroclorotiazida/metformina, AAS/metformina, fenofibrato/estatinas e amlodipina/estatinas. Os medicamentos mais associados a interações foram a metformina, a hidrolorotiazida, o lisinopril e o AAS. Não foram detetadas IMPs *minor*. Do total das 116 IMPs identificadas, 32 correspondiam a IMPs *major* e 84 a IMPs moderadas.

O papel do profissional de farmácia pode ser fundamental para identificar as reações adversas e contribuir para a segurança do utente. Programas de reconciliação da terapêutica e de seguimento farmacoterapêutico revelam-se cada vez mais necessários e a sua implementação deve ser mais alargada, de forma a rentabilizar o papel destes profissionais na equipa

multidisciplinar e a promover uma maior segurança dos utentes, nomeadamente, detetando problemas relacionados com IMs antes destes terem gerado consequências graves.

Num sistema de saúde integrado e eficiente, deve haver uma estreita colaboração entre todos os profissionais de modo a assegurar que a terapêutica cumpre o seu papel e tem como corolário um verdadeiro benefício para o utente.

## BIBLIOGRAFIA

Aldaz, A., Arocas, V., Delgado, O., & Teresa, E. (2013). *Introducción a las interacciones Farmacológicas 1ª edición. Sociedad española de farmacia hospitalaria* (1ª, Vol. 1). Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Aronson, J. K. (2007). Communicating information about drug interactions. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 63(6), 637–639.

Bagatini, F., Blatt, C. R., Maliska, G., Trespash, G. V., Pereira, I. A., Zimmermann, A. F., ... Farias, M. R. (2011). Potenciais Interações medicamentosas em pacientes com artrite reumatóide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 51(1), 20–39.

Bortolasci, C. C., Spolding, B., Callaly, E., Martin, S., Panizzutti, B., Kidnapillai, S., ... Walder, K. (2018). Mechanisms Underpinning the Polypharmacy Effects of Medications in Psychiatry. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 21(6), 582–591.

Bustamante, G., Cabrera, D. D. C. de, Gabriela, L. D. de G. M., & José, N. M. T. (2005). Detección de interacciones medicamentosas, en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes( Serie Clínica ). *VITAE Academia Biomédica Digital*, (25).

Cascorbi, I. (2012). Drug interactions--principles, examples and clinical consequences. *Deutsches Arzteblatt International*, 109(33–34), 546–555; quiz 556.

Ceia, F. (2007). Interações medicamentosas na prática clínica. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 23(2), 197–207.

Collado, C., López, I., & Bueno, E. (2013). Interacciones farmacológicas de la terapia cardiovascular. In *Introducción a las Interacciones Farmacológicas* (First, pp. 340–403). Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Correia, L., Barros, A., & Brazão, M. L. (2017). Polifarmácia, Fármacos Inapropriados e Interações Medicamentosas nas Prescrições de Doentes Nonagenários. *Medicina Interna*, 24(1), 24–29.

Correia, L. G. (Direção). (2016). *DIABETES Factos e Números O ANO DE 2015 Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes-Edição de 2016*.

Cos, M. (2008). Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. In *Farmacología Humana* (5ª, pp. 213–229). Barcelona: Elsevier Masson.

Dechanont, S., Maphanta, S., Butthum, B., & Kongkaew, C. (2014). Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 23(5), 489–497.

Duarte, R., Melo, M., & Nunes, J. S. (2018). Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 - Atualização 2018/19 com Base na Posição Conjunta ADA/EASD. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 13(4), 154–180.

Egan, T. D., & Minto, C. F. (2010). Pharmacodynamic drug interactions in anesthesia. In *Anesthetic Pharmacology 2nd edition*.

Espinosa, M. (2015). *Estudio Observacional Prospectivo sobre Interacciones Medicamentosas en Pacientes Onco-Hematológicos*. UNIVERSIDAD DE MURCIA.

Fuchs, F., Wannmache, R. L., & Ferreira, C. M. B. (2006). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª. ed.

Girona, L. (2013). Interacciones farmacológicas: descripción y mecanismo y actitud clínica ante las interacciones farmacológicas. In *Introducción a las Interacciones Farmacológicas* (1ª, pp. 12–65). Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Giudice, P., Smaniotto, C., Montina, L., & Brusaferrò, S. (2018). Polypharmacy issues in the elderly: an exploratory study using Group Concept Mapping methodology. *European Journal of Public Health*, 28(suppl\_4).

Guastaldi, R. B. F., Reis, A. M. M., Figueras, A., & Secoli, S. R. (2011). Prevalence of potential drug–drug interactions in bone marrow transplant patients. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 33(6), 1002–1009.

Hassan, K., Mudawi, M., & Sulaiman, M. (2016). Pharmacodynamics Drug Interactions of Metformin with Aspirin and Nifedipine. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Health Care*, 8(1), 4.

Hoefler, R. (2005). Estabilidade dos medicamentos após abertura. *Boletim Farmacoterapêutica*, (3), 49–54.

Huri, H., & Wee, H. (2013). Drug related problems in type 2 diabetes patients with hypertension: a cross-sectional retrospective study. *BMC Endocrine Disorders*, 13, 2.

Hussar, D. A. (2000). Drug Interactions. In *Remington: the science and practice of pharmacy* (20ª, pp. 1746–1761). Baltimore, Md.: Lippincott Williams & Wilkins.

Jesus, Â., Vasconcelos, M., & Cruz, A. (2015). Atuação do profissional de farmácia perante os erros de medicação. *Egitania Scientia*, (17), 25–39.

Kafeel, H., Rukh, R., Qamar, H., Bawany, J., Jamshed, M., Sheikh, R., ... Saleem, Y. M. (2014). Possibility of Drug-Drug Interaction in Prescription Dispensed by Community and Hospital Pharmacy. *Pharmacology & Pharmacy*, 5, 401–407.

Leone, R., Magro, L., Moretti, U., Cutroneo, P., Moschini, M., Motola, D., ... Conforti, A. (2010). Identifying Adverse Drug Reactions Associated with Drug-Drug Interactions. *Drug Safety*, 33(8), 667–675.

Levin, K. A. (2006). Study design III: Cross-sectional studies. *Evidence-Based Dentistry*, 7(1), 24–25.

Mager, D., & Kimbo, H. (2016). *Systems Pharmacology and Pharmacodynamics - Google Livros*. AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences.

Mallet, L., Spinewine, A., & Huang, A. (2007). The challenge of managing drug interactions in elderly people. *The Lancet*, 370(9582), 185–191.

Mariano, C., Antunes, M., Rato, Q., & Bourbon, M. (2015). e\_LIPID: caracterização do perfil lipídico da população portuguesa. *Boletim epidemiológico Observações*, 4 (14), 07–10.

Marquito, A. B., Fernandes, N. M. da S., Colugnati, F. A. B., & Paula, R. B. de. (2014). Identifying potential drug interactions in chronic kidney disease patients. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 36(1), 26–34.

Mazzola, P. et al. (2011). Perfil e manejo de interações medicamentosas potenciais teóricas em prescrições de UTI. *R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo*, 2(2), 15–19.

Monteiro, C., Marques, F. B., & Ribeiro, C. F. (2007). Interações medicamentosas como causa de iatrogenia evitável. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 23(1), 63–73.

Morales-Ríos, O., Jasso-Gutiérrez, L., Reyes-López, A., Garduño-Espinosa, J., & Muñoz-Hernández, O. (2018). Potential drug–drug interactions and their risk factors in pediatric patients admitted to the emergency department of a tertiary care hospital in Mexico. *PLOS ONE*, 13(1), e0190882.

Moura, C., Acurcio, F., & Belo, N. (2009). *Drug-Drug Interactions Associated with Length of Stay and Cost of Hospitalization*. *J Pharm Pharmaceut Sci (www.cspCanada.org)* (Vol. 12).

- Nelson, S. D., LaFleur, J., Hunter, E., Archer, M., Steinvooort, C., Maden, C., & Oderda, G. M. (2016). Identifying and Communicating Clinically Meaningful Drug–Drug Interactions. *Journal of Pharmacy Practice, 29*(2), 110–115.
- Nobili, A., Marengoni, A., Tettamanti, M., Salerno, F., Pasina, L., Franchi, C., ... Mannucci, P. M. (2011). Association between clusters of diseases and polypharmacy in hospitalized elderly patients: Results from the REPOSI study. *European Journal of Internal Medicine, 22*(6), 597–602.
- Nobili, A., Tettamanti, M., Frattura, L., Spagnoli, A., Ferraro, L., Marrazzo, E., ... Comelli, M. (1997). Drug Use by the Elderly in Italy. *Annals of Pharmacotherapy, 31*(4), 416–422.
- Oldak, S., Ioannou, S., Kamath, P., Huang, M., George, S., Slomovitz, B., & Schlumbrecht, M. (2019). Polypharmacy in Patients with Ovarian Cancer. *The Oncologist, theoncologist.2018-0807*.
- Opie, L. H. (2000). Adverse cardiovascular drug interactions. *Current Problems in Cardiology, 25*(9), 621–676.
- Palleria, C., Di Paolo, A., Giofrè, C., Caglioti, C., Leuzzi, G., Siniscalchi, A., ... Gallelli, L. (2013). Pharmacokinetic drug–drug interaction and their implication in clinical management. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences, 18*(7), 601–610.
- Piedade, D. V., Silva, L. A. F., Lemos, G. S., Valasques Júnior, G. L., & Lemos, L. B. (2015). Interações medicamentosas potenciais em prescrições, contendo antimicrobianos de uso restrito, de pacientes internados em um hospital no interior da Bahia. *Medicina (Ribeirao Preto. Online), 48*(3), 295–307.
- Pirmohamed, M. (2010). Drug–drug interactions and adverse drug reactions: separating the wheat from the chaff. *Wiener Klinische Wochenschrift, 122*(3–4), 62–64.
- Prueksaritanont, T., Chu, X., Gibson, C., Cui, D., Yee, K. L., Ballard, J., ... Hochman, J. (2013). Drug–drug interaction studies: regulatory guidance and an industry perspective. *The AAPS Journal, 15*(3), 629–645.
- Rekić, D., Reynolds, K. S., Zhao, P., Zhang, L., Yoshida, K., Sachar, M., ... Zineh, I. (2017). Clinical Drug–Drug Interaction Evaluations to Inform Drug Use and Enable Drug Access. *Journal of Pharmaceutical Sciences, 106*(9), 2214–2218.
- Rivkin, A., & Yin, H. (2011). Evaluation of the role of the critical care pharmacist in identifying and avoiding or minimizing significant drug–drug interactions in medical intensive care patients. *Journal of Critical Care, 26*(1), 104.e1–104.e6.
- Saverno, K. R., Hines, L. E., Warholak, T. L., Grizzle, A. J., Babits, L., Clark, C., ... Malone, D. C. (2011). Ability of pharmacy clinical decision–support software to alert users about clinically important drug–drug interactions. *Journal of the American Medical Informatics Association, 18*(1), 32–37.
- Scondotto, G., Pojero, F., Pollina Addario, S., Ferrante, M., Pastorello, M., Visconti, M., ... Casuccio, A. (2018). The impact of polypharmacy and drug interactions among the elderly population in Western Sicily, Italy. *Aging Clinical and Experimental Research, 30*(1), 81–87.
- Secoli, S. R. (2001). Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. *Revista Da Escola de Enfermagem Da USP, 35*(1), 28–34.
- Secoli, S. R., Danzi, N. J., Ferreira Lima, F. F., Filho, G. L., & Cesar, Luiz Antonio M, Cesar, L. A. M. (2012). *Interações Medicamentosas em Coronariopatas Artigo Original Rev Bras Cardiol* (Vol. 25).
- Secora, A., Alexander, G. C., Ballew, S. H., Coresh, J., & Grams, M. E. (2018). Kidney Function, Polypharmacy, and Potentially Inappropriate Medication Use in a Community–Based Cohort of Older Adults. *Drugs & Aging, 35*(8), 735–750.
- Silva, N; Carvalho, RP; Bernardes, A. (2010). Avaliação de potenciais interações medicamentosas em prescrições de pacientes internadas, em hospital público universitário especializado em saúde da mulher, em Campinas–SP. *Revista de Ciência Farmacêutica Básica Aplicada, 31*(2), 171–176.
- Snyder, B. D., Polasek, T. M., & Doogue, M. P. (2012). Drug interactions: principles and practice. *Australian Prescriber, 35*(3), 85–88.

Stockley. (2008). *Stockley's Drug Interactions*. (K. Baxter, Ed.) (8ª). London, Chicago: Pharmaceutical Press.

Tavares, M. S., Macedo, T. C., & Mendes, D. R. G. (2013). Possíveis Interações Medicamentosas em um Grupo de Hipertenso e Diabético da Estratégia Saúde da Família. *Revista de Divulgação Científica Sena Aires*, 1(2), 119–125.

Varallo, F., Costa, M., & Mastroianni, P. (2013). Potenciais interações medicamentosas responsáveis por interações hospitalares. *Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences Rev Ciênc Farm Básica Apl*, 34(1), 79–85.

Vasconcelos, M., & Jesus, Â. (2014). Erros de medicação no acto de dispensa – uma perspectiva do profissional de farmácia. In *Livro de atas do X Colóquio de Farmácia* (pp. 60–69).

