



REVISTA ELETRÔNICA

Acervo MÉDICO

ISSN 2764-0485

O risco das interações medicamentosas como subsídio para a prescrição e o uso racional de medicamentos

The risk of drug interactions as a subsidy for the prescription and rational use of drugs

El riesgo de interacciones medicamentosas como subsidio a la prescripción y uso racional de los medicamentos

Alice Medeiros dos Santos Rocha¹, Giovanna Rios Mattos¹, Igor de Lima Caetano¹, Letícia Hissae Ogawa¹, Marília Félix Santos¹, Raira de Sousa Ferreira¹, Juliana Leles Costa¹, Leandro Dobrachinski¹.

RESUMO

Objetivo: Abordar a produção científica acerca dos riscos das interações medicamentosas, como subsídio para a prescrição e o uso racional de medicamentos. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura do tipo integrativo. A coleta de dados foi realizada por meio das bases National Library of Medicine (*PubMed*), *Scientific Electronic Library Online (Scielo)* e Biblioteca Virtual em Saúde (*BVS*), com recorte temporal de 2016 a 2022. **Resultados:** A polifarmácia é a principal causa para as interações fármaco-fármaco, podendo resultar em agravos relevantes. Além das prescrições incorretas e sem orientações aos pacientes, o uso indiscriminado impulsionado pela prática da automedicação, elevam ainda mais os riscos de quadros que vão desde a diminuição da eficácia farmacológica até quadros de toxicidade. Dentre as classes farmacológicas com maior potencial de interação, destacam-se os anti-inflamatórios não-esteroidais, agentes psicotrópicos, antimicrobianos, anticoagulantes e antiplaquetários, proporcionando risco hepático e renal, ao sistema nervoso e cardiovascular. **Considerações finais:** A prescrição e o consumo de múltiplos medicamentos, associados à falta de orientação, elevam substancialmente os riscos de toxicidade cumulativa bem como as interações medicamentosas e reações adversas, ocasionando assim efeitos indesejáveis e prejudiciais. Compete aos profissionais de saúde à prescrição correta, garantindo informações necessárias para evitar a utilização indevida dos fármacos.

Palavras-chave: Interação medicamentosa, Polifarmácia, Prescrição medicamentosa, Uso de medicamentos.

ABSTRACT

Objective: Approach the scientific production about the risks of drug interactions, as a subsidy for the prescription and rational use of drugs. **Methods:** This is an integrative literature review. Data collection was performed using the National Library of Medicine (*PubMed*), *Scientific Electronic Library Online (Scielo)* and *Virtual Health Library (VHL)* databases, with a time frame from 2016 to 2022. **Results:** Polypharmacy is the

¹ Centro Universitário Uninassau de Barreiras (UNINASSAU), Barreiras - BA.

main cause of drug-drug interactions, which can result in relevant injuries. In addition to incorrect prescriptions and without guidance to patients, the indiscriminate use driven by the practice of self-medication, further increase the risk of conditions ranging from decreased pharmacological efficacy to toxicity. Among the pharmacological classes with the greatest potential for interaction, non-steroidal anti-inflammatory drugs, psychotropic agents, antimicrobials, anticoagulants and antiplatelet agents stand out, providing risk to the liver and kidneys, to the nervous and cardiovascular systems. **Final considerations:** The prescription and consumption of multiple medications, associated with lack of guidance, substantially increase the risks of cumulative toxicity as well as drug interactions and adverse reactions, thus causing undesirable and harmful effects. Health professionals are responsible for the correct prescription, ensuring the necessary information to avoid the misuse of drugs.

Keywords: Drug interaction, Polypharmacy, Drug prescription, Drug use.

RESUMEN

Objetivo: Abordar la producción científica sobre los riesgos de las interacciones medicamentosas, como subsidio a la prescripción y uso racional de los medicamentos. **Métodos:** Esta es una revisión integradora de la literatura. La recolección de datos se realizó utilizando las bases de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed), Scientific Electronic Library Online (Scielo) y Virtual Health Library (BVS), con un marco de tiempo de 2016 a 2022. **Resultados:** La polifarmacia es la principal causa de interacciones fármaco-fármaco, que pueden derivar en lesiones relevantes. Además de las prescripciones incorrectas y sin orientación a los pacientes, el uso indiscriminado impulsado por la práctica de la automedicación, aumentan aún más el riesgo de padecimientos que van desde la disminución de la eficacia farmacológica hasta la toxicidad. Entre las clases farmacológicas con mayor potencial de interacción se destacan los antiinflamatorios no esteroideos, los psicotrópicos, los antimicrobianos, los anticoagulantes y los antiagregantes plaquetarios, que presentan riesgo para el hígado y los riñones, para el sistema nervioso y cardiovascular. **Consideraciones finales:** La prescripción y el consumo de múltiples medicamentos, asociados a la falta de orientación, aumentan sustancialmente los riesgos de toxicidad acumulativa, así como de interacciones medicamentosas y reacciones adversas, provocando así efectos indeseables y nocivos. Los profesionales de la salud son los responsables de la correcta prescripción, asegurando la información necesaria para evitar el mal uso de los medicamentos.

Palabras clave: Interacción medicamentosa, Polifarmacia, Prescripción de medicamentos, Uso de medicamentos.

INTRODUÇÃO

Interações medicamentosas (IM) ocorrem quando o uso concomitante de dois ou mais fármacos, altera o metabolismo deles potencializando seus efeitos farmacológicos ou inibindo sua ação de modo competitivo. Os mecanismos para tais interações abrangem modificações na biotransformação dos fármacos, através do sistema CYP450, da fração mitocondrial e da fração solúvel. Nesse sentido, a interação fármaco-fármaco pode eventualmente produzir efeitos deletérios para a terapêutica (VUKOTIK, et al., 2021).

Em 2019, Tiguman GMB, et al. (2019), analisaram 2.321 pacientes de Manaus, dos quais 2,8% estavam em polifarmácia (5 ou mais medicamentos) e, destes, 74,0% apresentaram interações, sendo mais frequentes quatro ou mais IM em uso concomitante por pessoa (40,4%) e gravidade alta (59,5%).

Em outro estudo, realizado na enfermaria de um hospital universitário brasileiro, uma amostra de 33 prontuários foi avaliada considerando suas potenciais interações, destes, 17 (51,5%) apresentaram reações adversas a medicamentos induzida por uma interação farmacológica grave (CRUCIOL-SOUZA JM e THOMSON JC, 2006). Tendo em vista que o médico é o ente responsável pela prescrição, foi identificado que tais profissionais podem comumente prescrever medicamentos concomitantes em desconhecimento das potenciais interações que podem vir a ocorrer (HUMPHREY KE, et al., 2020). Sobremaneira, compreendendo

a importância do tema, o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP) instituído pela portaria MS nº529 de 1º de abril de 2013 intenciona monitorar, prevenir e reduzir possíveis danos aos pacientes almejando melhoria da assistência e segurança do mesmo durante o cuidado, inclusive durante a administração de fármacos. Entende-se a partir disso, a importância de que nas instituições de saúde os profissionais atuem de acordo com a portaria MS nº529, de 2013, identifiquem e conheçam reações adversas oriundas dessas interações e estejam capacitados para agir frente a uma consequência de uma combinação inadvertida ou mesmo evitar que esta ocorra (PARDO IMCG, et al., 2013).

Ademais, a prevalência da prática de automedicação no Brasil, principalmente entre jovens e idosos, aumenta o risco das IM que podem desencadear efeitos colaterais (MATOS JF, et al., 2018; OLIVEIRA SBV, et al., 2018; PARDO IMCG, et al., 2013). Segundo uma pesquisa realizada com dados da Pesquisa Nacional sobre o Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil, os fármacos mais utilizados no hábito da automedicação foram os anti-inflamatórios, como os AINE's (Anti-inflamatório não esteroidais, e o paracetamol, que geram diversos efeitos adversos pelo organismo (PARDO IMCG, et al., 2013). No entanto, mesmo a maioria não apresentando essas reações ao utilizar os medicamentos sem prescrição, muitos não sabem dos possíveis problemas que eles podem causar. Tal fato demonstra o não conhecimento adequado sobre os efeitos indesejados na automedicação, o que potencializa o perigo das IM (MATOS JF, et al., 2018).

Portanto, é necessário considerar o contexto epidemiológico acima descrito, juntamente com suas repercussões clínicas por efeito da falta de sensibilização quanto ao uso racional de fármacos mediante a possibilidade de interações fármaco-fármaco. Nessa perspectiva, o presente estudo objetiva reunir as mais recentes e relevantes contribuições científicas sobre o risco de IM para subsidiar as prescrições e o uso racional de medicamentos.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa cuja busca de artigos foi realizada nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), National Library of Medicine (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (Scielo). Na base de dados BVS foram utilizados os seguintes filtros: recorte temporal de 2016 a 2022 e idioma em inglês, português e espanhol.

Na base de dados PubMed, foram utilizados os descritores “Interações medicamentosas”, “Uso de medicamentos”, “Tratamento farmacológico” e “Intoxicação” com o operador booleano “AND” e os filtros: texto completo gratuitamente, recorte temporal de 2016 a 2022. Na plataforma Scielo foram utilizados os seguintes filtros: recorte temporal de 2016 a 2022 e idioma em inglês, português e espanhol, com busca combinada de descritores “Drug Interaction and Intoxication”, “Drug interaction and Medication Use”, “Drug Interaction and Medication Use and Pharmacological Treatment”.

Além dos filtros utilizados na base de dados, foram ainda aplicados a duplicidade do artigo como critério de exclusão. E nas plataformas Scielo e BVS que não possuíam o filtro de texto completo gratuitamente, essa distinção foi feita manualmente após a seleção dos artigos. Os artigos foram selecionados para leitura dos resumos e foram excluídos os que não apresentavam relação com o tema deste trabalho. Posteriormente, os que restaram foram sujeitos à leitura integral, sendo excluídos os que não apresentavam o tema como foco principal, finalizando a seleção para a construção da discussão. Os dados coletados foram organizados em um quadro estabelecendo a relação com a temática abordada e apresentando as seguintes variáveis: ano de publicação, periódico, autores, título, tipo de estudo, objetivo e os principais resultados.

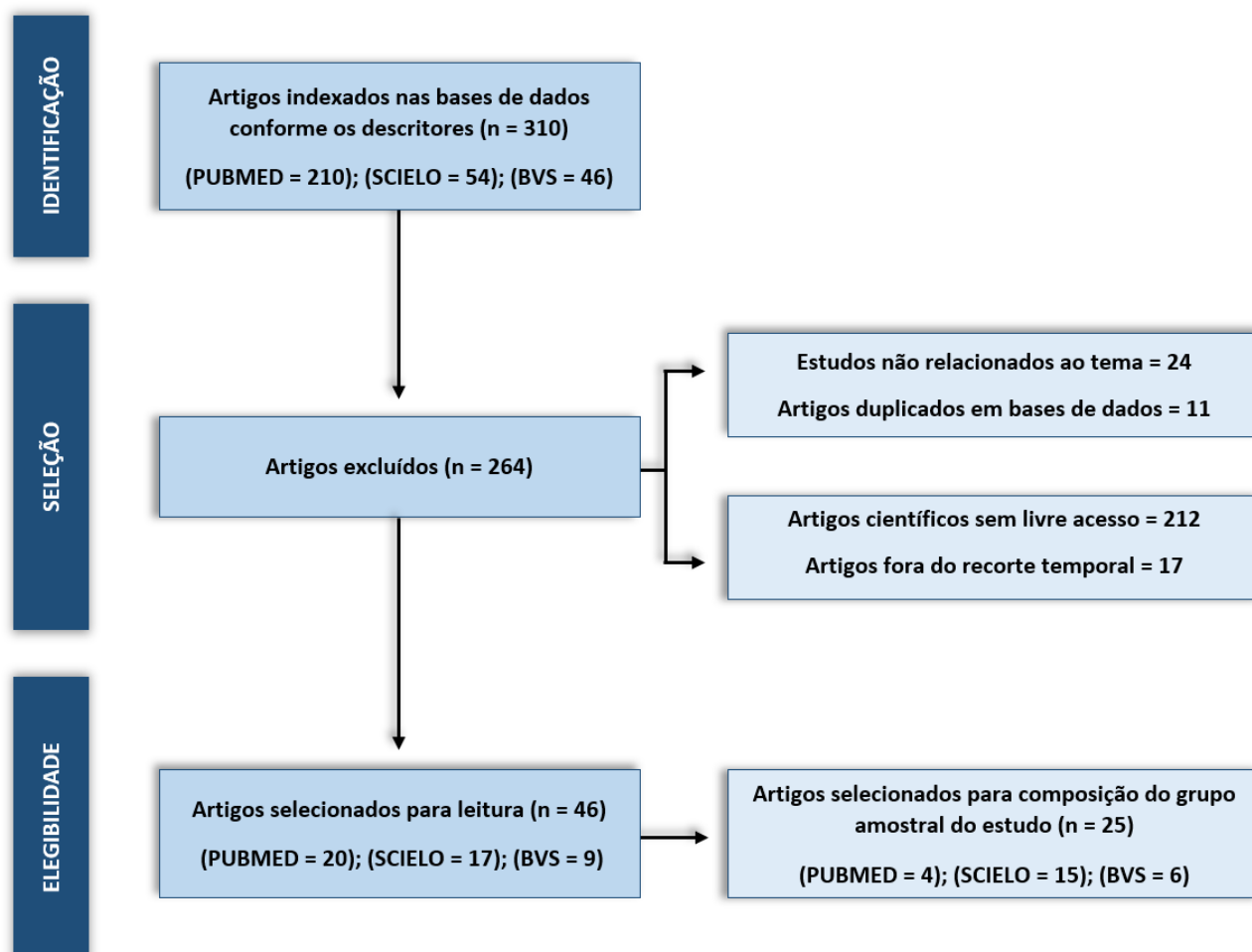
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a associação de todos os descritores nas bases pesquisadas foram encontrados 210 artigos, dos quais 171 estavam fora do recorte temporal, 151 não eram gratuitos, 5 estavam duplicados com a plataforma BVS e 17 não estavam relacionados com o tema, restando 19 artigos para leitura integral, dos quais 16 foram excluídos e restaram 4 para a construção da discussão.

Na base de dados BVS, foram encontrados 46 artigos, sendo que 27 não eram gratuitos, 5 estavam duplicados com a plataforma PubMed e 1 com a plataforma Scielo, e 4 não estavam relacionados com o tema, restando 9 para a leitura integral, dos quais 3 foram excluídos, restando 6 para a discussão do artigo.

Na plataforma Scielo, foram encontrados 54 artigos, dos quais 31 estavam fora do recorte temporal e 6 não estavam relacionados ao tema, restando 17 para a leitura integral, dos quais 2 foram excluídos por não abordarem a temática como foco principal, concluindo 15 artigos para a discussão. Após a aplicação de todos os critérios de exclusão previamente estabelecidos o fluxograma (**Figura 1**) foi construído exibindo a seleção dos 25 artigos restantes para a composição amostral e discussão.

Figura 1 - Fluxograma referente ao de seleção dos artigos científicos para composição amostral.



Fonte: Medeiros ASR, et al., 2023.

Quadro 1 - Características dos artigos selecionados para revisão integrativa.

Periódico	Referência	Tipo de Estudo	Objetivos	Resultados
Revista da Associação Médica Brasileira	Namdarifar F, et al., 2022	Estudo observacional prospectivo	Investigar o uso de medicamentos em UTIN de um hospital terciário e possíveis interações medicamentosas.	O nascimento prematuro e o conseqüente baixo peso ao nascer foram os principais motivos de prescrição de medicamentos. O peso do lactente é um fator muito influente na quantidade de medicação prescrita. A vitamina K foi a medicação mais utilizada, seguida de antibióticos e dextrose. A alta administração de antibióticos é provavelmente uma área de preocupação e deve ser seriamente considerada.
Addiction Biology	Testino G, et al., 2021	Pesquisa qualitativa	Considerar algumas questões críticas em relação ao gerenciamento de pacientes com transtorno por uso de álcool (AUD) na era da infecção por COVID-19, como a suscetibilidade de pacientes com AUD à infecção; a interação farmacológica entre os medicamentos usados no tratamento da AUD e no tratamento da COVID-19; a reorganização dos CAATs na era COVID-19.	Medicamentos como o remdesivir, hidroxicloroquina, lopinavir, interferon e corticosteroides (dexametasona), usados no tratamento da COVID-19, interferem negativamente nos medicamentos atualmente utilizados para tratar pacientes com AUD. A hidroxicloroquina pode potencialmente induzir um aumento na toxicidade hepática e neuropatia quando usada com dissulfiram e pode aumentar o risco de aparecimento de diarreia com acamprosatato. Além disso, a deterioração da função hepática e renal é frequentemente mostrada durante o tratamento com remdesivir e a doença hepática relacionada ao álcool é frequentemente encontrada na AUD, assim, os pacientes devem ser monitorados quanto ao início desses eventos adverso.
Acta Dermato-Venereologica	Kimura R, et al., 2021	Relato de caso	Descrever um paciente com ES que desenvolveu disfunção hepática grave durante o tratamento concomitante com bosentana e fumarato de vonoprazan.	O fumarato de vonoprazan inibe o CYP3A4, fato que causa risco de interação medicamentosa com a bosentana, que é metabolizada principalmente pelo citocromo P450 (CYP) 2C9 e CYP3A4 e, em menor grau, CYP2C19. Já o lansoprazol é metabolizado principalmente pelo CYP2C19 e apenas parcialmente pelo CYP3A4 e não é um inibidor do CYP2C19 dependente do metabolismo e apenas um inibidor muito fraco do CYP3A4; portanto, ele pode ser usado concomitantemente com bosentana.
PLOS Computational Biology	Datta A, et al., 2021	Estudo de caso	Identificar, através de algoritmo de aprendizado de máquina, interações medicamentosas com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) que resultam em lesão hepática induzida por drogas (LHID) de registros eletrônicos de saúde (RES).	O modelo proposto é bem-sucedido na detecção de 87,5% dos controles positivos, que são definidos por medicamentos conhecidos por interagir com o diclofenaco, causando um risco aumentado de LHID, os principais foram: ciprofloxacina (136% de efeito relativo dependente), fluoxetina (96,3%), cetirizina (95%), atorvastatina (94,8%). Ainda, se destacaram também medicamentos com baixo efeito relativo independente (risco de LHID independente do diclofenaco), mas elevado efeito relativo dependente, são eles: meloxicam (48,3%) e olmesartan (33,8%).

				O modelo também previu um efeito relativo dependente de 41% para a interação envolvendo meloxicam e esomeprazol. Tal predição possui alta relevância clínica, uma vez que essa combinação é comumente prescrita para alívio de sangramento GI.
Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar	Marlene A, Paulo RP, 2021	Estudo quantitativo, descritivo, retrospectivo e observacional.	Determinar a prevalência da MPI e das interações medicamentosas em idosos acompanhados por equipes domiciliares nos últimos doze meses de vida.	Alta prevalência de MPI e interações medicamentosas em idosos nos últimos 12 meses de vida, sendo, sobretudo, prescrições sem boa evidência clínica, resultando em redução da qualidade e tempo de vida, aumento da hospitalização e custos em saúde.
Springer Link	Premalatha B, et al., 2021	Revisão de literatura	Informar sobre as interações medicamentosas do CBD (canabidiol) com outros medicamentos e/ou substâncias devido a crescente popularidade do seu uso.	Foi demonstrado que o canabidiol interage com drogas antiepilépticas, antidepressivos, analgésicos opioides, THC, acetaminofeno e álcool.
Rev. Med. Chile	Obreque K, et al., 2021	Estudo observacional descritivo e prospectivo	Avaliar e determinar os fatores de risco de RAM em pacientes de UTI, além de determinar o nível de concordância entre os métodos de classificação de RAM, avaliando o grau de confiabilidade entre eles.	Cotrimoxazol e levofloxacina apresentou prolongando no intervalo QT. Quinolonas e sulfonamidas gerando arritmias ventriculares. A associação Isoniazida, Rifampicina, Etambutol, Imipenem e azitromicina causou toxicidade hepática. A rifampicina aumenta a toxicidade da isoniazida devido ao aumento do metabolismo, gerando mais metabólitos hepatotóxicos, levando a RAMs observadas. A combinação midazolam e fentanil, foi observado quadro de delírio. A associação propofol-fentanil-paracetamol apresenta aumento nos níveis de triglicerídeos, com base na composição intrínseca do propofol, que é potencializada pela competição da UPP entre o fentanil-propofol, causando maior quantidade de propofol livre no plasma. Entre o paracetamol-propofol, a biotransformação do paracetamol é priorizada, aumentando as concentrações de propofol. Topiramato e ácido valpróico causaram síndrome febril. A anfotericina B lipossomal e voriconazol, gerou hipocalemia e aumento dos níveis de transaminases. A amiodarona, moxifloxacina e quetiapina, gerou prolongamento do intervalo QT, arritmias ventriculares potencialmente graves.
European Journal of General Practice	Rogero-Blanco, et al., 2021	Estudo observacional, descritivo transversal	Descrever a prevalência de interação droga-droga (IDD) e interação droga-doença (IDd) identificada por um sistema de prescrição assistida por computador em pacientes com multimorbidade e polifarmácia	Metade dos pacientes tiveram pelo menos uma IDD relevante. Combinações de drogas não opioides depressoras do sistema nervoso central e combinações de drogas benzodiazepinas-opioides foram as duas IDs clinicamente relevantes mais comuns, gerando, respectivamente, risco de efeito depressor do SNC e risco de sedação profunda e depressão respiratória. Os

				fatores associados com IDD foram o uso de mais de 10 drogas e ter transtorno de ansiedade/depressão. Os fatores protetores contra IDD foram hipertensão, diabetes e doença cardíaca isquêmica.
Revista OFIL	Gorostiza Frías, et al., 2020	Relato de caso	Apresenta um caso clínico de intoxicação digitalica decorrente da interação entre posaconazol e digoxina	O uso concomitante entre digoxina e posaconazol pode ocorrer aumento da absorção intestinal e/ou diminuição da depuração renal, que no caso clínico apresentou bradicardia sintomática
Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas	Narváez, A, et al., 2020	Relato de caso	Análise do uso de medicamentos em um paciente com polifarmácia excessiva e das mudanças positivas que a prescrição pode gerar quanto à redução do risco e do custo da terapia.	O paciente apresentava duplicação de medicamentos em três grupos de medicamentos, adicionalmente dentro da formulação, doze interações medicamentosas possíveis que seriam evitadas no paciente após a desprescrição.
Cadernos Saúde Coletiva	Alvim MM, et al., 2020	Estudo transversal	Avaliar as interações medicamentosas potenciais (IMP) em idosos que usam benzodiazepínicos e vivem na comunidade.	As IMP apresentam-se diretamente relacionada a polifarmácia em idosos e com alta ocorrência em idosos usuários de benzodiazepínicos, com interações de valor clínico significativo.
São Paulo Medical Journal	Forgerini M, et al., 2020	Estudo transversal	Avaliar a segurança de medicamentos em idosos com doença de Alzheimer (DA).	Polifarmácia pode apresentar correlação com a gravidade da DA. O risco de interações pode estar associado a comorbidades da síndrome metabólica, ansiedade e outros MPI, como risperidona, quetiapina e benzodiazepínicos.
Brazilian Journal of Pharmaceutical	Haq I, et al., 2020	Estudo transversal	Identificar a frequência, níveis e preditores de Potenciais Interações Medicamentosas (PDDI's) em pacientes com Insuficiência Ventricular Esquerda.	A prevalência de PDDI's foi de 96,4% sendo essas de gravidade alta e moderada, como hipotensão, função renal prejudicada e aumento da pressão arterial. Especialmente pacientes do sexo masculino e em polifarmácia.
European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience	Vierke C, et al., 2020	Ensaio clínico retrospectivo.	Relatar a interação entre bruprenorfina e cannabis em pacientes submetidos à terapia de manutenção com opioides.	Achados indicam que no uso de cannabis diminui a formação de norbuprenorfina e eleva as concentrações de buprenorfina e norbuprenorfina no sangue, provavelmente pela inibição do CYP3A4. A interação farmacocinética pode originar aumento ou alteração da atividade opioide e risco de intoxicações. Deve-se ter cautela com a prescrição do cannabis para pacientes que estão realizando outros tratamentos, principalmente com antidepressivos, analgésicos, quimioterápicos e anticoagulantes.
Current Neuropharmacology	Huestis MA, et al., 2019	Revisão de literatura	Informar profissionais de saúde, pacientes e formuladores de políticas sobre os efeitos adversos, toxicidades e interações medicamentosas do	O Epidiolex, medicamento a base de canabidiol, é frequentemente utilizado em conjunto com outros medicamentos, como antiepiléticos, assim deve-se atentar para as interações fármaco-fármaco. Devido a sua metabolização hepática pelas isoformas do

			CBD que devem ser avaliadas antes da prescrição do canabidiol.	citocromo P450 apresenta interações medicamentosas com fármacos metabolizados pela mesma via, assim como exacerbação dos efeitos adversos destes.
Pharmacy Practice	Vatcharavongvan P e Puttawanchai V, 2019	Estudo transversal retrospectivo	Examinar medicamentos potencialmente inapropriados (PIMs) em idosos usando três diferentes critérios: Beers 2015, STOPP versão 2 e Winit-Watjana, assim como, avaliar os fatores associados ao PIM.	Os PIMs são comuns entre idosos em polifarmácia ou com múltiplos diagnósticos, e mais prevalentes para condições agudas, ou condições crônicas que exijam uso intermitente de medicamentos. A alta prevalência de PIMs foi justificada pela ausência de medicamentos alternativos e por conhecimento limitado dos médicos sobre os medicamentos potencialmente inapropriados.
EP Europace	Boriani G, et al., 2019	Revisão sistemática	Resumir informações de estudos e metanálises recentes do mundo real, com foco na segurança hepática, risco de mortalidade em pacientes com fibrilação atrial (FA) paroxística/persistente e interações da dronedarona com anticoagulantes orais diretos (DOACs), antagonistas da vitamina K e digoxina.	Vários medicamentos, como a dronedarona, são inibidores conhecidos da P-gp e, quando coadministrados com DOACs, podem resultar em concentrações aumentadas de DOAC, aumentando consequentemente o risco de sangramento. A dabigatrana é atualmente contraindicada com dronedarona pela Agência Europeia de Medicamentos. Para o DOAC edoxaban, a potencial interação com a dronedarona é considerada moderada. Recomenda-se o uso de meia dose quando usado. Pós-comercialização foram relatados casos de aumento de INR em pacientes tratados com varfarina iniciados com dronedarona. Como inibidor da P-gp, a dronedarona reduz a excreção renal da digoxina, aumentando sua concentração sérica a níveis tóxicos.
Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia	Henrique SOB e Maria EGM, 2019	Estudo transversal retrospectivo	Investigar os principais elementos da Tríade latrogênica em um grupo de mulheres idosas, com doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e vinculadas a um plano de saúde.	Foram encontrados 48% de pacientes em polifarmácia, e as principais potenciais interações medicamentosas encontradas foram: sinvastatina <i>versus</i> omeprazol (151; 20,8%); sinvastatina <i>versus</i> levotiroxina (120; 16,5%); omeprazol <i>versus</i> levotiroxina (108; 14,8%). O principal grupo etário onde essas interações ocorrem é entre os idosos devido as suas particularidades fisiológicas que requerem mais medicamentos ao longo dos anos com o aparecimento de patologias diversas. Também foi encontrado que as IM estão presente em maior parte na população idosa de gênero feminino.
International Journal of Environmental Research and Public Health	Angelo GIM, et al., 2019	Revisão de literatura	Revisar e discutir os dados coletados de pacientes do Grupo de Pesquisa em Transtorno Duplo V.P.	IMAO's (Inibidores da Monoamina Oxidase) devem ser evitados, para evitar interações com cocaína, heroína ou outras drogas psicotrópicas. Os níveis sanguíneos de desipramina são maiores do que o esperado em indivíduos mantidos com metadona. Tanto a fluoxetina quanto a fluvoxamina podem aumentar significativamente os níveis de metadona no sangue (até 200%, no caso da fluvoxamina). Durante as duas primeiras semanas de

				<p>administração, a sertralina aumenta os níveis sanguíneos de metadona.</p> <p>Carbamazepina, fenitoína e fenobarbital diminuem fortemente a biodisponibilidade da metadona, precipitando assim a abstinência de opioides.</p> <p>O diazepam demonstrou aumentar os efeitos dos opioides. O uso de BDZ por pacientes em uso de MMT tem como efeito complicar o quadro clínico. Pacientes em MMT que abusam de BDZ podem apresentar sono excessivo, ataxia, dificuldades de fala e até ataques de raiva.</p>
British Journal of Clinical Pharmacology	Blanco- Dorado, et al., 2018	Relato de caso	Entender o início e a gravidade da interação entre o voriconazol e glicocorticóides em pacientes com ABPA.	Paciente apresentou concentrações plasmáticas de voriconazol em uma faixa terapêutica durante o tratamento com prednisona. Após a descontinuação da prednisona, um aumento nas concentrações séricas de voriconazol foi observado juntamente com toxicidade, sugerindo que a prednisona estava induzindo o metabolismo do voriconazol, principalmente pela via C.
Einstein Journal	Oliveira SBV, et al., 2018	Estudo transversal	Determinar a automedicação e o perfil dos medicamentos utilizados por idosos.	A frequência na automedicação observada foi de 80,5% e dentre os principais medicamentos estavam os relaxantes musculares, analgéticos e antipiréticos, além de AINES e antirreumáticos. Além disso foi possível observar que mais da metade dos idosos entrevistados faziam uso de medicações inapropriados e utilizavam fármacos com duplicidade terapêutica.
Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia	Pagno AR, et al., 2018	Estudo observacional, transversal analítico	Investigar a utilização de medicamentos, suas potenciais interações medicamentosas e iatrogenias, como fatores associados à fragilidade em idosos.	No estudo observou maior frequência de interação medicamentosa de enalapril e metformina, ácido acetil salicílico (AAS) e enalapril, Hidroclorotiazida (HCTZ) e AAS, em idosos classificados como frágeis.
BJPS	Andrade JDS, et al., 2016	Estudo regional transversal descritivo e retrospectivo	Determinar o perfil de intoxicação alcoólica aguda e estimar o risco de interações medicamentosas potencialmente adversas em pacientes atendidos em pronto-socorro hospitalar.	A Escopolamina reduz os efeitos da metoclopramida no trato gastrointestinal. Metoclopramida aumentam os efeitos depressivos do diazepam no sistema nervoso central e/ou do sistema respiratório. O omeprazol aumenta os efeitos farmacológicos do diazepam e os níveis séricos através da inibição das enzimas metabólicas hepáticas. A ranitidina aumenta os níveis sanguíneos de drogas anticonvulsivantes de fenitoína, levando a náuseas, disfunção do SNC, em particular confusão, nistagmo e ataxia; em estados de consciência deprimidos, convulsões e coma, este último ocorrendo em casos mais graves. O uso de metoclopramida e tramadol reduz o limiar convulsivo, podem aumentar as convulsões. Além de aumentar os efeitos depressores do sistema

				nervoso central e/ou respiratório da metoclopramida. O uso de metoclopramida e drogas neurolépticas (Haloperidol e prometazina) aumenta a incidência e gravidade das reações extrapiramidais devido aos efeitos aditivos antidopaminérgicos.
Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences	Daniela OM, et al., 2016	Estudo de coorte prospectivo	Avaliar a incidência de potenciais interações medicamentosas (PIM) e o uso de medicamentos potencialmente inapropriados (MPI) na admissão, durante, e após a internação para avaliar se a admissão hospitalar oferece uma oportunidade para melhorar a farmacoterapia em pacientes idosos.	O número médio de medicamentos prescritos, o número de pacientes expostos a pelo menos 4, 5 e 9 medicamentos, a uma MPI e MPI maior diminuiram na alta hospitalar em comparação com a admissão. A internação hospitalar pode ser uma oportunidade de melhorar a farmacoterapia entre os idosos quando os profissionais de saúde estão cientes desses fatores e/ou têm suporte. MPI mais frequentes a que os pacientes foram expostos: aspirina e heparina; aspirina e varfarina; clopidogrel e omeprazol; captopril e espironolactona; captopril e suplementos de potássio.
Ciência e Saúde Coletiva	Maria AMBP, et al., 2016	Estudo transversal	Caracterizar o perfil sociodemográfico e de saúde dos idosos segundo diabetes referido, avaliar o conhecimento e a prática quanto às opções de tratamento entre os diabéticos e descrever o uso de medicamentos e potenciais riscos de interação medicamentosa neste subgrupo.	Quase a totalidade dos idosos diabéticos referiu uso de ao menos um medicamento, sendo que quase a metade deles usavam cinco ou mais medicamentos, evento que corresponde à polifarmácia. As potenciais interações medicamentosas mais prevalentes foram entre os fármacos utilizados para tratar as comorbidades mais frequentes, como antihipertensivos distintos, antiarrítmicos, atuantes na função cardíaca e hipolipemiantes. Dentre os fármacos envolvidos nas interações medicamentosas, destacam-se aqueles potencialmente inapropriados, como a amiodarona, a nifedipina, a digoxina, fluoxetina e amitriptilina.

Fonte: Medeiros ASR, et al., 2023.

A polifarmácia é uma prática onde se realiza o uso concomitante de medicamentos, um hábito que tem crescido alarmantemente em todo o mundo. (ROGERO-BLANCO E, et al., 2021; WOODWARD MC, 2003; PRYBYS KM, et al., 2002). Apesar dos riscos de interações medicamentosas estarem descritos nas bulas, a prescrição de múltiplos fármacos está presente no cotidiano, principalmente, idosos ou pacientes portadores de doenças crônicas, onde geralmente ambos fazem tratamento para diversas patologias associadas. É comum o idoso possuir um receituário com mais de seis medicações, e além dessas de uso diário, ainda ter indicação para utilizar outras para aliviar sintomas como náuseas e constipação que eventualmente podem aparecer (BRASIL 2003; PRYBYS KM, et al., 2002).

Foram analisadas 3501 prescrições médicas de 725 pacientes idosos e foi constatado que 48% das pacientes estavam sob polifarmácia e com potenciais interações entre principalmente sinvastatina *versus* omeprazol, sinvastatina *versus* levotiroxina, omeprazol *versus* levotiroxina, fármacos frequentemente utilizados em idosos. Assim, as IM encontradas são relacionadas a fármacos que possuem mecanismos de ação relacionados à indução ou inibição enzimática, mecanismos que favorecem o desenvolvimento de interações droga-droga e cujas combinações o profissional de saúde deve evitar realizar por envolver variáveis farmacocinéticas hepáticas (OLIVEIRA HSB e MANSO MEG, 2019).

Além da prescrição, convém considerar a prática da automedicação na polifarmácia, visto que a indústria farmacêutica é uma forte influenciadora das práticas da automedicação pelas constantes propagandas publicitárias, a ação de se automedicar somada a uma já polifarmácia pré-existente. (WELTER AC, et al., 2011). Estudos demonstram a tecnologia a serviço da identificação de IMs no cuidado com o paciente. Um modelo de aprendizagem de máquina foi utilizado para identificar interações medicamentosas com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) que resultam em lesão hepática induzida por drogas (LHID), de registros eletrônicos de saúde (RES). No estudo, foram descritos medicamentos que comumente interagem com o diclofenaco – o qual é bastante prescrito – e resultam em LHID, sendo os principais: ciprofloxacina, fluoxetina, cetirizina e atorvastatina. Além disso, previu interação entre meloxicam e esomeprazol, combinação que é utilizada para tratamento de sangramento GI (DATTA A, et al., 2021; ROGERO-BLANCO E, et al., 2021).

Um sistema de prescrição assistido por computador da atenção primária na Espanha identificou a prevalência e os tipos de interação fármaco-fármaco em pacientes com multimorbidade e polifarmácia. O artigo revelou que metade dos pacientes tiveram pelo menos uma IM relevante e as duas principais foram: combinações de não-opioides depressores do SNC e combinações de benzodiazepínicos (BDZ) com opioides. Tais interações geraram, respectivamente, risco de efeito depressor do SNC e risco de sedação profunda e depressão respiratória (ROGERO-BLANCO E, et al., 2021).

Interações entre drogas recreativas e medicamentos de uso contínuo

Um ponto importante para se considerar, refere-se ao uso indiscriminado de substâncias recreativas, como a maconha, ou o seu extrato canabidiol (CBD), com ou sem prescrição médica conseguida por lei. Apesar de no Brasil o uso recreativo da *Cannabis sativa* não ser autorizado, a economia subterrânea prática sua venda, além disso, é possível judicialmente conseguir autorização para utilizar o extrato da planta purificado devido à sua já comprovada eficácia como antiepiléptico, ansiolítico, antipsicótico e até mesmo anti-inflamatório e anti-nocirreceptivo (BALACHANDRAN P, et al., 2021).

É relatado que o CBD é uma substância amplamente metabolizada pelas isoformas hepáticas do sistema citocromo, principalmente os subtipos CYP3A4, CYP2C19, UGT1A7, UGT1A9 e UGT2B7, podendo dessa maneira interagir amplamente com outros medicamentos que utilizam a mesma via metabólica, como drogas antiepilépticas, antidepressivos, analgésicos opióides, THC, acetaminofeno e álcool (A6) (BALACHANDRAN P, et al., 2021). Com os antidepressivos, o CBD inibe as enzimas hepáticas CYP2D6, uma das responsáveis pela metabolização dos antidepressivos tricíclicos – a exemplo da amitriptilina – e interage com os inibidores da monoamina oxidase (iMAO), aumentando a meia vida plasmática de antidepressivos dessa classe, como a isocarboxazida. Com opióides, o efeito provocado pode ser tanto sinérgico como um antagonismo, entretanto, ao ser utilizado juntamente com o fentanil não apresentou nenhuma alteração farmacocinética ou farmacodinâmica (BALACHANDRAN P, et al., 2021). Ao ser utilizado juntamente com THC, o canabidiol inibiu os efeitos agudos do THC e diminuiu os efeitos cerebrais envolvidos na memória, ansiedade e regulação da

temperatura corporal. Com a varfarina, a administração conjunta com CBD pode provocar sangramentos, sendo necessário um ajuste de dose. AINES, pelo seu conhecido efeito hepatotóxico, devem ser administrados com cautela quando em conjunto com o CBD. Além disso, já foram relatadas interações significativas com naproxeno, tramadol, celecoxibe, fluoxetina e prednisona. Com o álcool, o CBD, ao atuar como agonista nos receptores 5HT_{1A}, atenuando os efeitos nocivos no cérebro e no fígado pelo álcool. Dessa maneira, ao interferir na metabolização de outros fármacos o CBD pode aumentar o nível plasmático destes e provocar exacerbação dos efeitos adversos, além de reduzir substancialmente o efeito terapêutico desses fármacos, uma vez que a grande maioria necessita ser metabolizados hepaticamente para a sua forma ativa (BALACHANDRAN P, et al., 2021).

Interações medicamentosas nos tratamentos farmacológicos

Durante a pandemia da COVID-19 havia pouco conhecimento sobre tratamentos farmacológicos para combater ou prevenir essa doença. Vários estudos foram realizados para testar a eficácia, principalmente, da terapia antiviral, dos corticosteroides e da hidroxicloroquina. Diante desse cenário, Testino G, et al. (2022) estudaram o aumento do consumo de álcool durante a pandemia e as interações medicamentosas entre as drogas utilizadas no tratamento do paciente alcoólico e os usados no tratamento da COVID-19. Os resultados apontados mostraram que a hidroxicloroquina pode potencialmente induzir um aumento na toxicidade hepática e neuropatia quando usada com dissulfiram e pode aumentar o risco de aparecimento de diarreia com acamprosato.

Além disso, foi demonstrado que dependentes alcoólicos, também são mais propensos a ter comorbidades psiquiátricas e, nesses casos, quando há o uso de fármacos para tratar as doenças mentais pode ocorrer interações medicamentosas com a hidroxicloroquina. Essa substância pode causar o prolongamento do intervalo QT, assim como os psicofármacos (antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, inibidores da monoaminoxidase, antiepiléticos, bupropiona e outros). Dessa forma, nota-se a importância do planejamento de monitorização de pacientes com transtornos por uso de álcool em tratamentos multidrogas (TESTINO G, et al., 2022).

Ainda, é importante destacar a necessidade de estudos sobre interações fármaco-fármaco relacionadas com a via hepática. Nesse sentido, um estudo de relato de caso descreveu um paciente com esclerose sistêmica que desenvolveu disfunção hepática grave durante o tratamento concomitante com bosentana e fumarato de vonoprazan (KIMURA R, et al., 2021). Em um outro estudo(A7) a associação de isoniazida, rifampicina, etambutol, imipenem e azitromicina gerou toxicidade hepática. Quando ocorre a associação a rifampicina aumenta o efeito tóxico da isoniazida, em decorrência do aumento do metabolismo, dessa forma gera mais metabólitos hepatotóxicos (OBREQUE K, et al., 2021). A bosentana é um antagonista do receptor 1 da endotelina, utilizada no tratamento da hipertensão arterial pulmonar e do fenômeno de Raynaud, bem como da fibrose cutânea em pacientes com esclerose sistêmica, já a o fumarato de Vonoprazan é um bloqueador ácido competitivo de potássio de primeira classe, que pode ser utilizado no tratamento de esofagite de refluxo. O lansoprazol, também pode ser aplicado ao tratamento dessa doença (KIMURA R, et al., 2021).

A interação medicamentosa ocorre, pois, a bosentana é metabolizada principalmente pelo citocromo P450 (CYP) 2C9 e CYP3A4 e, em menor grau, pelo CYP2C19 e o fumarato de vonoprazan inibe a via do CYP3A4. Já o lansoprazol é metabolizado principalmente pelo CYP2C19 e apenas parcialmente pelo CYP3A4 e não é um inibidor do CYP2C19 dependente do metabolismo e apenas um inibidor muito fraco do CYP3A4, portanto, ele pode ser usado concomitantemente com bosentana por apresentar menores chances de comprometimento hepático (KIMURA R, et al., 2021). Um relato de caso demonstrou o envolvimento da via hepática na interação medicamentosa. Dentro da pesquisa foi notado a influência da prednisona, um glicocorticoide, sobre o voriconazol, um antifúngico. Ambos estavam sendo aplicados no tratamento da aspergilose broncopulmonar alérgica e quando a prednisona foi retirada, observou-se o aumento da concentração plasmática de voriconazol (BLANCO-DORADO S, et al., 2019).

Os glicocorticoides possuem uma regulação positiva do CYP2C19 e o voriconazol é metabolizado pela via CYP2C19. Dessa forma, ao contrário da inibição do metabolismo induzida pelas interações que foi

demonstrado por Kimura R, et al., 2021 (KIMURA R, et al., 2021). O estudo de Dorado et al. (2019) sugere que a prednisona estava induzindo o metabolismo do voriconazol, sendo que quando o glicocorticoide foi retirado a concentração plasmática do antifúngico aumentou para acima da faixa terapêutica, causando toxicidade ao organismo do paciente. O voriconazol também apresentou interação medicamentosa com a anfotericina B lipossomal, gerando hipocalemia e um aumento dos níveis de transaminases. Embora essa interação não seja relatada na literatura, pressupõe que seja devido o mecanismo de ação do voriconazol de inibição do citocromo P450, dessa maneira aumenta a concentração sérica de anfotericina B. Resultando no aumento da permeabilidade e destruição de células tubulares renais causando uma perda de potássio. Ademais, ocasiona lesão celular dos hepatócitos devido a afinidade pelo ergosterol-colesterol, desse modo causando aumento das transaminases (OBREQUE K, et al., 2021).

Em que associação entre antibióticos, como cotrimoxazol e levofloxacina, foi observado um aumento no intervalo de QT. Além disso, o uso de antibióticos da classe das quinolonas e sulfonamidas gerou arritmias ventriculares. Já o uso concomitante entre Amiodarona, um antiarrítmico, moxifloxacina, um antibiótico do grupo das fluoroquinolonas ou associação entre a moxifloxacina e quetiapina, que é um antipsicótico, apresentaram interações como prolongamento do intervalo QT, arritmias ventriculares com potencial grave, logo sua coadministração não recomendada (OBREQUE K, et al., 2021). A utilização de ranitidina com anticonvulsivantes de fenitoína gera disfunção do sistema nervoso central, como confusão, nistagmo e ataxia. Outra interação que pode ocorrer é entre midazolam, um benzodiazepínico utilizado como sedativo, associado com o fentanil, um opióide, foi observado quadro de delírio, essa interação é relevante, visto que ambos são bastante utilizados em situações semelhantes, como em emergências (ANDRADE JDS, et al., 2016; OBREQUE K, et al., 2021).

O uso concomitante entre metoclopramida, medicamento utilizado para náuseas e vômitos, e drogas neurolépticas (Haloperidol e prometazina) apresentou o aumento das reações extrapiramidais assim como a sua gravidade. Além disso, a metoclopramida também gera interações quando utilizada com tramadol, aumentando os efeitos depressores do sistema nervoso central e respiratório, além de aumentar as convulsões. A metoclopramida também apresentou interação com o diazepam, potencializando seu efeito depressivo no sistema nervoso central e no sistema respiratório (ANDRADE JDS, et al., 2016).

Uso racional de medicamentos

A Política Nacional de Medicamentos (PNM) traz como uma de suas diretrizes o Uso Racional de medicamentos (URM). Este é compreendido segundo a diretriz como o processo que envolve a prescrição adequada, disponibilidade e preços acessíveis, com apropriada dispensação, e consumo em doses recomendadas em intervalos definidos e no período indicado (BRASIL, 2001). A promoção do URM passa pela educação e informação da população, maior controle das vendas sem prescrições, incentivo a tratamentos não medicamentosos e melhor acesso aos serviços de saúde. É preciso compreender o URM como gestão baseada em processos, que exigem encadeamento lógico compreendendo múltiplas variáveis e atores sociais como pacientes, profissionais de saúde, governo com a formulação de políticas públicas e o comércio (AQUINO DS, 2002).

Estudos apontam dois fatores de alta prevalência para Medicções Potencialmente Inapropriadas (MPIs). O primeiro deles corresponde a indisponibilidade de medicamentos alternativos pela Atenção Primária à Saúde, o que levava a uma prescrição pela ausência de opções, ainda que se considerasse a potencialidade de uma interação medicamentosa. Outro fator, refere-se ao conhecimento limitado dos profissionais médicos quanto aos MPIs, especialmente internos, visto que os rodízios na UBS eram curtos e comprometiam o aprendizado (FORGERINI M, et al., 2020; VATCHARAVONGVAN P e PUTTAWANCHAI V, 2019).

No Brasil, no ano de 2003 a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) desenvolveu um projeto conhecido como "Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados" o qual compreendia publicação de informações concisas para os profissionais de saúde contendo informações quanto ao uso de medicamentos no intuito de colaborar na implementação de ações terapêuticas racionais e reprimir as impulsivas pela publicidade com conflitos de interesse. A partir deste projeto foram criadas uma série de diretrizes voltadas à Atenção Primária à Saúde direcionadas a um cuidado centrado na pessoa em detrimento a doença e

medicamento (JUNIOR JMN, et al., 2016). A PNM traz em suas diretrizes ações indispensáveis para o seu efetivo cumprimento. No âmbito do SUS, um instrumento básico e extremamente importante é o processo de revisão permanente do RENAME que visa a segurança, a aplicabilidade terapêutica comprovadas, qualidade e disponibilidade dos produtos. Assim, é possível organizar patologias e agravos à saúde, respeitando as diferenças regionais no país e favorecendo as apresentações dos produtos, suas formas farmacêuticas e dosagens (BRASIL, 2001). Para tanto, a promoção do uso racional de medicamentos deve contar com campanhas educativas, registros de medicamentos genéricos, formulário terapêutico no qual constará orientações para prescrição e dispensação dos medicamentos, ações em farmacoepidemiologia e farmacovigilância, assim como o acesso dos profissionais de saúde a capacitação e promoção de educação continuada (SECOLI SR, 2010).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista a discussão apresentada anteriormente, a polifarmácia é a principal causa para as interações, por isso o grupo etário mais acometido são os idosos. Problemas no sistema hepático, nervoso e renal foram as principais complicações associadas às interações medicamentosas encontradas, além de que as interações fármaco doença apresentaram resultados de agravos relevantes. O uso de drogas recreativas também é um fator importante devido a seu intenso efeito sobre o catabolismo hepático de outros fármacos. Desse modo, observando a imensa quantidade de interações relatadas na literatura e compreende-se a importância do estudo e políticas voltadas para o uso racional, seja para a população leiga – que deve receber orientações adequadas e claras – e para os profissionais de saúde que devem realizar um cotidiano de prescrições racionais.

REFERÊNCIAS

1. AQUINO DS. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade? *Ciência & Saúde Coletiva*, 2008; 13: 733-736.
2. ANDRADE JDS, et al. Prevalência e risco de interações medicamentosas potencialmente adversas no tratamento da intoxicação alcoólica aguda. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2016; 52(1): 133-142.
3. ARRAIS PSD, et al. Prevalência da automedicação no Brasil e fatores associados. *Revista de Saúde Pública*, 2016; 50(2): 1-13.
4. BALACHANDRAN P, et al. Cannabidiol Interactions with Medications, Illicit Substances, and Alcohol: A Comprehensive Review. *Journal of General Internal Medicine*, 2021; 36(7): 2074–2084.
5. BLANCO-DORADO S, et al. Voriconazole hepatotoxicity as a result of steroid withdrawal in a patient with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2019; 85(2):460-462.
6. BRASIL. Política nacional de medicamentos. 2001. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf. Acessado em: 22 de novembro de 2022.
7. BRASIL. Portaria do Ministério da Saúde nº529. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0529_01_04_2013.html. Acessado em: 18 de setembro de 2022.
8. BRASIL. Resolução-RDC nº140. 2003. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2003/rdc0140_29_05_2003.html. Acessado em: 22 de novembro de 2022.
9. CRUCIOL-SOUZA JM; THOMSOM JC. A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. *Clinical Sciences*, 2006; 61: 515-520.
10. DATTA A, et al. Machine learning liver-injuring drug interactions with non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) from a retrospective electronic health record (EHR) cohort. *PLOS Computational Biology*, 2021; 17(7) 1-24.
11. FORGERINI M, et al. Risk factors associated with drug therapy among elderly people with Alzheimer's disease: a cross-sectional study. *Original Article*, 2020; 138(3): 216-218.
12. GIMENES AHS, et al. Interações Medicamentosas potenciais em unidade de terapia intensiva adulto de um hospital público estadual. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, 2014; 5:19-24.

13. HUMPREY KE, et al. Clinician Perceptions of Timing and Presentation of Drug-Drug Interaction Alerts. *Applied Clinical Informatics*, 2020; 11: 487-496.
14. JUNIOR JMN, et al. Uso Racional de Medicamentos: fundamentação em condutas terapêuticas e nos macroprocessos da Assistência Farmacêutica. Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial de Saúde – OPAS/OMS, 2016; 16(1): 1-5.
15. KIMURA R, et al. Treatment of Digital Ulcers and Reflux Oesophagitis in a Patient with Systemic Sclerosis: Increased Risk of Hepatotoxicity due to a Potential Drug-drug Interaction Between Bosentan and Vonoprazan. *Acta Dermato-Venereologica*, 2021; 101(11): 439.
16. MATOS JF, et al. Prevalência, perfil e fatores associados à automedicação em adolescentes e servidores de uma escola pública profissionalizante. *Cad. Saúde Coletiva*, 2018; 26: 76-83.
17. OBREQUE K, et al. Determinação de fatores de risco a reações adversas a medicamentos por meio de farmacovigilância intensiva em UCI. *Revista médica. Chile*, 2021; 149(9): 1258-1266.
18. OLIVEIRA HSB, MANSO MEG. Tríade iatrogênica em um grupo de mulheres idosas vinculadas a um plano de saúde. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 2019; 22(1): 1-12.
19. OLIVEIRA SBV, et al. Perfil de medicamentos utilizados por automedicação por idosos atendidos em centro de referência. *Einstein*, 2018; 16(4): 1-7.
20. OLIVEIRA-PAULA GH, et al. Interações medicamentosas em unidades de terapia intensiva de um hospital do Sul da Bahia. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, 2014; 35: 21-30.
21. PARDO IMCG, et al. Automedicação: prática frequente na adolescência? Estudo em uma amostra de estudantes do ensino médio de Sorocaba. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*. 2013; 15: 11-15.
22. PRYBYS KM, et al. Polypharmacy in the elderly: clinical challenges in emergency practice: part 1 overview, etiology, and drug interactions. *Emergency Medicine Reports*, 2002; 23(8): 145-53.
23. SECOLI SR. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos adversas no uso de medicamentos por idosos. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 2010; 63(1): 136-140.
24. ROGERO-BLANCO E, et al. Drug interactions detected by a computer-assisted prescription system in primary care patients in Spain: MULTIPAP study. *European Journal of General Practice*, 2021; 27(1): 90-96.
25. TESTINO G, et al. Alcohol use disorder in the COVID-19 era: Position paper of the Italian Society on Alcohol (SIA). *Addiction Biology*, 2022; 27(1): e13090.
26. TIGUMAN GMB, et al. Prevalência e fatores associados à polifarmácia e potenciais interações medicamentosas em adultos na cidade de Manaus: estudo transversal de base populacional. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2022; 31: 1-16.
27. VATCHARAVONGVAN P e PUTTAWANCHAI V. Potentially inappropriate medications among the elderly in primary care in Thailand from three different sets of criteria. *Pharmacy Practice*, 2019; 17(3): 1494.
28. VUKOTIĆ NT, et al. Antidepressants- and antipsychotics-induced hepatotoxicity. *Springer Ink*, 2021; 95: 767-789.
29. WELTER AC, et al. Propaganda de medicamentos: um desafio para todas as profissões. *Revista Brasileira de Farmacologia*, 2011; 92: 66 - 70.
30. WOODWARD, MC. Deprescribing: achieving better health outcomes for older people through reducing medications. *Journal of Pharmacy Practice and Research*, 2003; 33(33): 323-8.