

Analise de interações medicamentosas em unidade de terapia intensiva em hospital de referência do nordeste brasileiro

Analysis of drug interactions in intensive therapy unit in the Brazilian northeast reference hospital

Análisis de las interacciones farmacológicas en la unidad de terapia intensiva en un hospital de referencia del noreste brasileño

Nelso Coelho da Fonseca Junior¹, Luã Sousa Viana^{1*}, Manoel Pinheiro Lúcio¹

RESUMO

Objetivo: Esse estudo objetiva identificar e caracterizar as possíveis interações medicamentosas que acometem pacientes críticos internados em unidade de terapia intensiva. Trata-se de uma pesquisa observacional e descritiva, realizada em um hospital público terciário de referência do nordeste brasileiro. **Métodos:** Foram incluídas no estudo todas as prescrições médicas da unidade de terapia intensiva do referido hospital nos meses de abril e maio de 2018. Identificaram-se as interações droga-droga e posteriormente caracterizaram-se as mesmas segundo o grau de severidade em menores, moderadas e maiores, utilizando-se o aplicativo drugs.com. **Resultados:** Das 152 prescrições avaliadas, 96% apresentaram interações medicamentosas, das quais 85% eram moderadas, 10% menores e 5% maiores. As interações menores mais frequentes foram: ácido acetilsalicílico e carvedilol (42%), anlodipino e enalapril (31%), ácido acetilsalicílico e omeprazol, (27%). Dentre as interações de nível moderado, as mais frequentes foram fenitoína e ranitidina (38%), seguidas de enalapril e heparina (33%), e anlodipino e fenitoína (29%). As interações maiores mais encontradas foram: fenitoína e nimodipina (76%), fenitoína e fentanil (14%) e fentanil e ondansetrona (10%). Esses resultados demonstram uma taxa elevada de interações medicamentosas em unidade de terapia intensiva. **Conclusão:** Nessas condições verifica-se a importância da participação ativa da equipe multidisciplinar no acompanhamento dos pacientes críticos, especialmente no que diz respeito ao manejo das possíveis consequências das interações medicamentosas, possibilitando melhorias significativas no quadro clínico desses pacientes.

Palavras-chave: Interações Medicamentosas, Unidade de Terapia Intensiva, Prescrições.

ABSTRACT

Objective: This study aims to identify and characterize possible drug interactions that affect critically ill patients hospitalized in an intensive care unit. This is an observational and descriptive study carried out in a tertiary reference public hospital in the Brazilian Northeast. **Methods:** All the medical prescriptions of the intensive care unit of this hospital were included in the study in April and May of 2018. The drug-drug interactions were identified and subsequently characterized according to the degree of severity in minors, moderate and larger, using the drugs.com application. **Results:** Of the 152 prescriptions evaluated, 96% presented drug interactions, of which 85% were moderate, 10% lower and 5% higher. The most frequent minor interactions were: acetylsalicylic acid and carvedilol (42%), amlodipine and enalapril (31%), acetylsalicylic acid and omeprazole (27%). Among the moderate-level interactions, phenytoin and ranitidine (38%), followed by enalapril and heparin (33%), and amlodipine and phenytoin (29%) were the most frequent. The most frequent interactions were: phenytoin and nimodipine (76%), phenytoin and fentanyl (14%) and fentanyl and ondansetron (10%). These results demonstrate a high rate of drug interactions in the intensive care unit. **Conclusion:** The importance of the active participation of the multidisciplinary team in the monitoring of critical patients, especially regarding the management of the possible consequences of the drug interactions, makes possible significant improvements in the clinical profile of these patients.

Key words: Drug Interactions, Intensive Care Unit, Prescriptions.

¹Centro Universitário Santo Agostinho – UNIFSA, Teresina – PI. E-mail: lua.viana@outlook.com

RESUMEN

Objetivo: Este estudio tiene como objetivo identificar y caracterizar las posibles interacciones medicamentosas que acomete a pacientes críticos internados en una sesión de terapia intensiva. Se trata de una investigación observacional y descriptiva, realizada en un hospital público terciario de referencia del nordeste brasileño. **Métodos:** Se incluyeron en el estudio todas las prescripciones médicas de la unidad de terapia intensiva del referido hospital en los meses de abril y mayo de 2018. Se identificaron las interacciones droga-droga y posteriormente se caracterizaron las mismas según el grado de severidad en menores, moderadas y mayores, utilizando la aplicación drugs.com. **Resultados:** De las 152 prescripciones evaluadas, el 96% presentó interacciones medicamentosas, de las cuales el 85% eran moderadas, 10% menores y 5% mayores. Las interacciones menores más frecuentes fueron: ácido acetilsalicílico y carvedilol (42%), anlodipino y enalapril (31%), ácido acetilsalicílico y omeprazol, (27%). Entre las interacciones de nivel moderado, las más frecuentes fueron fenitoína y ranitidina (38%), seguidas de enalapril y heparina (33%), y anlodipino y fenitoína (29%). Las interacciones mayores más encontradas fueron: fenitoína y nimodipina (76%), fenitoína y fentanil (14%) y fentanil y ondansetrona (10%). Estos resultados demuestran una alta tasa de interacciones medicamentosas en una unidad de terapia intensiva. **Conclusión:** En esas condiciones se verifica la importancia de la participación activa del equipo multidisciplinario en el acompañamiento de los pacientes críticos, especialmente en lo que se refiere al manejo de las posibles consecuencias de las interacciones medicamentosas, posibilitando mejoras significativas en el cuadro clínico de esos pacientes.

Palabras clave: Interacciones Medicamentosas, Unidad de Terapia Intensiva, Prescripciones.

INTRODUÇÃO

As unidades de terapia intensiva (UTI) proporcionam uma grande preocupação em relação à exposição dos pacientes já bastante debilitados, tendo como principal agravante, os múltiplos agentes farmacológicos que os pacientes dessa unidade recebem, aliados ao seu desequilíbrio fisiológico (FARIA e CASSIANI, 2011). Entre os principais problemas relacionados utilização de medicamentos nas UTI's estão as interações medicamentosas (IM), que se não forem prevenidas e tratadas adequadamente podem agravar a situação desses pacientes, podendo levar até mesmo ao óbito. Estudos comprovam que essas IM's são frequentes em pacientes de UTI, em relação aos pacientes hospitalizados em outras unidades (CARVALHO *et al.*, 2013).

As interações medicamentosas indicam respostas farmacológicas em que o efeito de um medicamento é modificado pela coadministração de outros medicamentos. Nesse sentido, as IM podem ser tanto benéficas, quanto nocivas, dependendo de vários fatores ligados ao medicamento, ao paciente ou as condições do uso do medicamento (OKUNO *et al.*, 2013).

Interações benéficas, ou desejáveis, têm o objetivo de tratar a doença, reduzir os efeitos adversos, apresentando eficiência e assim permitir a diminuição da dose gradativamente. Por outro lado, as interações nocivas, apresentam os efeitos contrários aos esperados, aumento dos custos na terapêutica, aumento do período de internação e danos à saúde do indivíduo como o agravamento de sua condição clínica. (REIS *et al.*, 2013).

As interações dependem de diversas variáveis, como a quantidade e características dos medicamentos, podendo ser agravadas pelo desconhecimento dos profissionais sobre a ação dos fármacos no organismo. Geralmente, administrar os medicamentos da prescrição é atribuição da enfermagem, não sendo, na maioria das vezes, identificado suas potenciais interações (LOPES *et al.*, 2010). Os estudos de utilização de medicamentos surgem de preocupações sanitárias, que buscam gerar informações que possibilitem seu emprego para transformar de modo positivo a realidade observada, sendo indispensáveis para a detecção, análise e solução dos problemas advindos da utilização inadequada dos medicamentos (ALVIM *et al.*, 2015).

A atividade desenvolvida por farmacêuticos clínicos tem papel fundamental na promoção do uso racional de medicamentos, possibilitando ao paciente uma farmacoterapia adequada, com resultados terapêuticos

desejados e conseqüentemente diminuindo as interações, além de diminuir custos e tempo de internação (MIRANDA *et al.*, 2012). Segundo Reis *et al.* (2013), as prescrições estão diretamente ligadas aos erros de medicação, e em 7 a 10% das prescrições apresentam algum erro.

Promover informações sobre medicamentos, ajuste de doses, informações toxicológicas e farmacológicas, instruções de administração e qualquer outra dúvida sobre o uso de medicamentos é atribuição do farmacêutico clínico, portanto é de extrema importância a presença do mesmo na análise de prescrição, que se forem realizadas juntamente com a equipe de médicos e enfermeiros, podem diminuir os riscos de possíveis interações medicamentosas (GIL, 2008).

Visto isso, esse trabalho teve como objetivo analisar as possíveis interações medicamentosas em prescrições médicas de pacientes críticos internados em unidade de terapia intensiva de um hospital público terciário do nordeste brasileiro.

MÉTODOS

O trabalho trata-se de uma pesquisa de campo, de caráter descritivo, pautada na análise de prescrições médicas de pacientes internados em UTI. A pesquisa foi realizada em um hospital público de referência no estado do Piauí, localizado na cidade de Teresina, capital, o qual possui 382 leitos ativos, 2 UTI's com 20 leitos, e 15 clínicas médicas em diversas áreas.

Para realização da pesquisa foram analisadas todas as prescrições médicas dos pacientes internados em UTI nos meses de abril e maio de 2018, sendo que cada UTI atende em média 50 pacientes por mês.

Foram analisadas as prescrições para avaliar a relação da presença de IM's droga-droga, que ocorrem quando os efeitos e/ou a toxicidade de um fármaco são alterados pela presença de outro. As interações encontradas foram classificadas segundo os seus graus de severidade em maiores, moderadas ou menores.

As interações foram identificadas e classificadas utilizando o aplicativo *drugs.com*, que é uma ferramenta de embasamento na tomada de decisões e uma referência desenhada para apoiar o trabalho clínico no espaço de atenção ao paciente e, sua aplicação garante que os profissionais médicos e farmacêuticos tenham uma melhor noção da informação clínica disponível mais atual.

RESULTADOS

Dentre as 152 prescrições avaliadas, 146 (96%) apresentaram IM's, das quais 85% eram moderadas, 10% menores e 5% maiores. A [Tabela 1](#) apresenta as interações que se apresentaram em maiores evidências no estudo, com suas frequências absolutas e relativas, bem como suas classificações quanto ao grau de severidade.

As interações de nível menor mais frequentes foram Ácido Acetilsalicílico e Carvedilol, prescritos 11 vezes juntos (42%), Anlodipino e Enalapril, prescritos 8 vezes juntos (31%) e Ácido Acetilsalicílico e Omeprazol que foram prescritos 7 vezes juntos (27%), conforme [Gráfico 1](#).

Dentre as interações de nível moderadas, as mais frequentes foram Fenitoína e Ranitidina, prescritos 24 vezes juntos (38%), seguidas de Enalapril e Heparina encontrados 21 vezes (33%), e Anlodipino e Fenitoína, 18 vezes (29%), conforme mostra o [Gráfico 2](#).

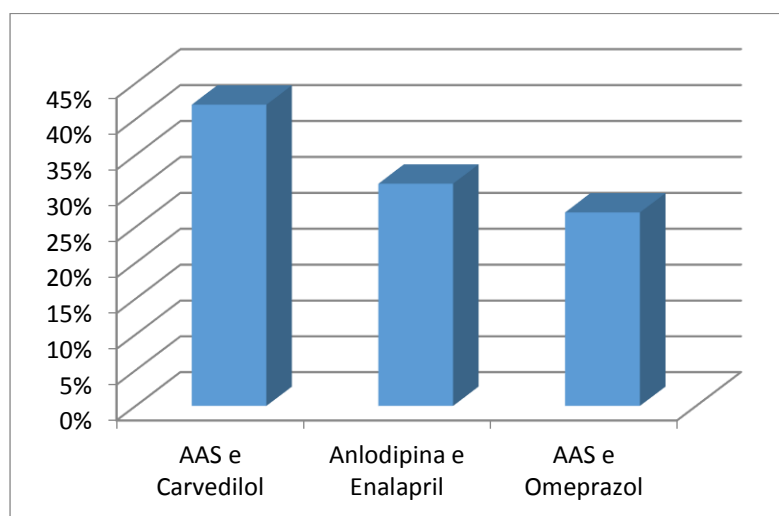
As interações maiores mais encontradas foram: Fenitoína e Nimodipina encontradas 16 vezes (76%) juntos, Fenitoína e Fentanil 3 vezes (14%) e Fentanil e Ondansetrona 2 vezes (10%), conforme [Gráfico 3](#).

Tabela 1 – Interações Medicamentosas mais frequentes em Pacientes Internados em uma Unidade de Terapia Intensiva, Teresina-PI, 2018.

FÁRMACOS ENVOLVIDOS	FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS %	FREQUÊNCIAS RELATIVAS n	GRAU
FENITOINA X RANITIDINA	24	10,3	MODERADO
ENALAPRIL X HEPARINA	21	9,2	MODERADO
ANLODIPINO X FENITOINA	18	7,6	MODERADO
AAS X NIMODIPINO	17	7,3	MODERADO
ATENOLOL X FENTANIL	17	7,3	MODERADO
FENITOINA X NIMODIPINA	16	6,8	MAIOR
AAS X HEPARINA	16	6,8	MODERADO
FENTANIL X OCTREOTIDA	15	6,3	MODERADO
FLUCONAZOL X OMEPRAZOL	15	6,3	MODERADO
OMEPRAZOL X SINVASTATINA	14	6,1	MODERADO
ANLODIPINO X CAPTOPRIL	13	5,6	MODERADO
ANLODIPINO X GLUCONATO DE CÁLCIO	13	5,6	MODERADO
BROMOPRIDA X FENTANIL	13	5,6	MODERADO
AAS X CARVEDILOL	11	4,6	MENOR
FUROSEMIDA X OMEPRAZOL	11	4,6	MODERADO
TOTAL	234	100	-

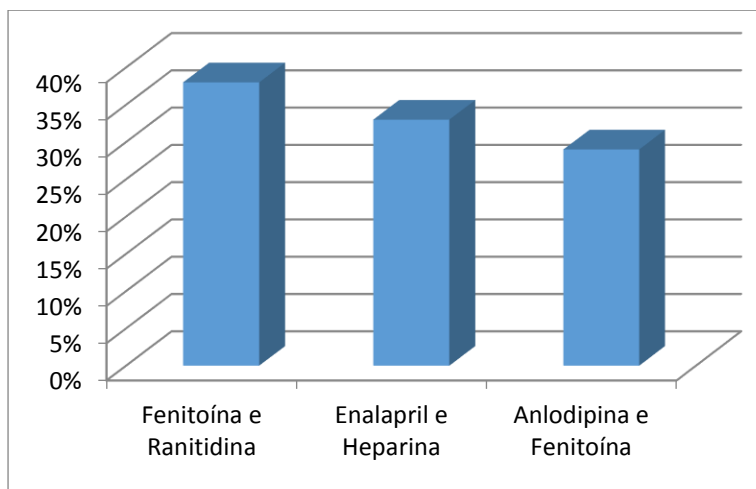
Fonte: Dados da pesquisa (2018)

Gráfico 1 – Interações menores mais frequentes em pacientes internados em UTI, Teresina-PI.



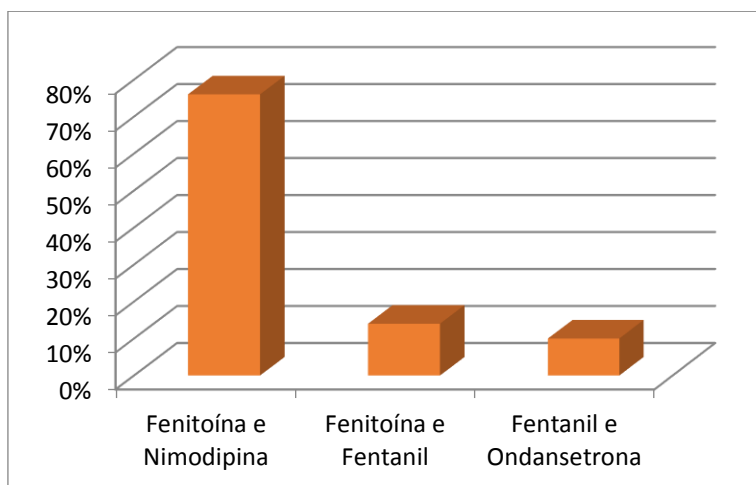
Fonte: Dados da pesquisa (2018)

Gráfico 2 – Interações moderadas mais frequentes em pacientes internados em UTI, Teresina-PI.



Fonte: Dados da pesquisa (2018)

Gráfico 3 – Interações mais frequentes em pacientes internados em UTI.



Fonte: Dados da pesquisa (2018)

DISCUSSÃO

Nesta pesquisa, verificam-se a frequência das interações medicamentosas em prescrições médicas de uma Unidade de Terapia Intensiva, observando-se que as interações moderadas foram as mais recorrentes apresentando uma frequência de 85%, as interações menores que apresentaram uma frequência de 10%, e as de nível maior 5%. Tais resultados assemelham-se ao de Hammes et al (2008) que encontrou em sua pesquisa sobre a prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva em relação à gravidade, 39,7% teriam efeitos mínimos (imperceptíveis ou leves), 50,4% moderados e, 9,8% graves (potencial risco à vida ou dano irreversível).

No estudo, observou-se que as interações moderadas em relação à quantidade relativa de interações foram iguais a 10%, este resultado assemelha-se as Incompatibilidades mais frequentes nas prescrições analisadas de Marsilio et al (2016) que obteve um valor de 7% do total de prescrições.

O percentual de interações leves entre o Ácido Acetil Salicílico e o Omeprazol foi de 27%, porém de acordo com a pesquisa de Okuno, et al (2013), a interação entre o Ácido Acetil Salicílico e o Omeprazol apresentou um valor de 6,3% das interações leves. Os estudos de Nefesoglu, et al (1998) o tratamento com omeprazol influenciou a biodisponibilidade de forma significativa dos comprimidos com revestimento entérico de salicilatos.

Em relação ao percentual de interações encontradas entre a fenitoína e o fentanil dentre as prescrições graves, observa-se que foi obtido um valor de 14% equivalente a três prescrições médica. Estes resultados contrariam a pesquisa de Cedraz & Santos Júnior (2014) que classificou esta interação entre o fentanil e a fenitoína como moderada, correspondendo a 2% do total de interações encontradas equivalentes a duas prescrições médicas. Carvalho et al (2013) relata em seus estudos que a interação entre o fentanil e a fenitoína são de gravidade moderada.

A interação medicamentosa entre a fenitoína e a ranitidina foi intitulada como leve pelo Drugs.com, sendo que a mesma representou cerca de 10,3% da quantidade relativa de interações, equivalendo a cerca de 24 interações medicamentosas. Este resultado apresenta contrariedade ao que foi encontrado por Cedraz & Santos Júnior (2014), que classificou esta interação como leve, correspondendo a apenas 1% do total de IM encontrada em prescrições médicas da unidade de terapia intensiva de um hospital público da cidade de Feira de Santana, BA. Já a pesquisa de Marsílio et al (2016), encontrou cerca de 7 prescrições entre ranitidina e fenitoína, o que foi equivalente a 2,6 % do total de incompatibilidades mais frequentes encontradas em uma unidade de terapia intensiva.

Ainda de acordo com este estudo, observou-se que a IM entre o omeprazol e o fluconazol de grau moderado representou um percentual de 6,3%, equivalente a um total de 15 interações encontradas no período da pesquisa. A pesquisa de Alvim, et al (2014) indica que as interações potenciais mais frequentes ocorreram com fluconazol-omeprazol (nove pacientes apresentaram a interação pelo menos uma vez). Porém, de acordo com a pesquisa de Cedraz & Santos Júnior (2014), foram encontradas apenas 1 prescrição, equivalente a 1% do total.

Pinheiro, et al (2013) relata em sua pesquisa a interação medicamentosa entre os Inibidores da HMGCoA (Sinvastatina) e os Inibidores H⁺/K⁺ ATPase (Omeprazol) onde poderá haver uma Redução do metabolismo dos inibidores HMGCoA e seu consequente aumento. Neste estudo verificou-se que 6,1% do total de prescrições apresentou a referida interação medicamentosa.

De acordo com Marsilio et al (2016) é importante salientar que as incompatibilidades estão fortemente relacionadas com erros de medicação, sendo estes importantes fatores de impacto à segurança na assistência ao paciente. No entanto, vale ressaltar que por se tratarem de pacientes presentes em uma unidade de terapia intensiva, com condições de morbidade, os mesmos possuem perfis diferentes da população em geral, tornando uma limitação ao estudo uma vez que não se pode generalizar os resultados obtidos na referida pesquisa. Outra limitação encontrada em nossa pesquisa foram que as interações analisadas no *drugs.com* traz o resultado da interação de apenas dois medicamentos por vez.

CONCLUSÃO

Evidenciou-se uma frequência elevada de interações medicamentosas em pacientes em UTI, fato esse que mostra a importância do acompanhamento de tais pacientes. Vale ressaltar a importância do conhecimento sobre os riscos e benefícios sobre interações medicamentosas, já que o reconhecimento das mesmas, vai possibilitar o sucesso terapêutico ou minimizar o aparecimento de toxicidade medicamentosa pelo ajuste do esquema posológico ou pelo uso de fármacos alternativos. Além disso, a participação ativa da equipe multidisciplinar no acompanhamento dos pacientes na UTI possibilita melhorias significativas no quadro clínico dos pacientes reduzindo a quantidade de interações medicamentosas.

REFERÊNCIAS

1. ALVIM MM *et al.* Eventos adversos por interações medicamentosas potenciais em unidade de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2015; 27(4): 353-359.
2. ANAND BS, SANDUJA SK, LICHETENBERGER LM. Effect of omeprazole on the bioavailability of aspirin: a randomized controlled study on healthy volunteers. *Gastroenterology* 116 (1999): A371.
3. BALHS F H. Drug Information Online, 2000. Disponível em: [https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=1719-0,1863-15957&types\[\]=major&types\[\]=minor&types\[\]=moderate&types\[\]=food&types\[\]=therapeutic_duplication&professional=1](https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=1719-0,1863-15957&types[]=major&types[]=minor&types[]=moderate&types[]=food&types[]=therapeutic_duplication&professional=1). Acesso em: 04 jun. 2018.
4. CARVALHO REFL *et al.* Prevalência de Interações Medicamentosas em Unidade de Terapia Intensiva no Brasil. *Acta Paul Enferm*, 2013; 26(3): 150-157.
5. CEDRAZ KN, JUNIOR MCS. Identificação e caracterização de interações medicamentosas em prescrições médicas da unidade de terapia intensiva de um hospital público de Feira de Santana, BA. *Rev Soc Bras Clin Med*, 2014; 12(2): 1-7.
6. CLARKE WR. Drug Information Online, 2001. Disponível em: [https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=172-0,1863-15957&types\[\]=major&types\[\]=minor&types\[\]=moderate&types\[\]=food&types\[\]=therapeutic_duplication&professional=1](https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=172-0,1863-15957&types[]=major&types[]=minor&types[]=moderate&types[]=food&types[]=therapeutic_duplication&professional=1). Acesso em: 04 jun. 2018.
7. FARIA LM, CASSIANI SHB. Interação medicamentosa: conhecimento de enfermeiros das unidades de terapia intensiva. *Acta Paul Enferm*, 2011; 24(2): 264-270.
8. GIL CA. Métodos e Técnicas de Pesquisa Social, São Paulo. Atlas, 2008; 6.
9. Hammes JA, Pfuetschenreiter F, Silveira F *et al.* Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. *Rev. bras. ter. intensiva*, 2008; 20 (4): 351.
10. INARREA P *et al.* Omeprazole does not interfere with the antiplatelet effect of low-dose aspirin in man. *Scand J Gastroenterol* 35 2000, 242(6).
11. KAPLAN NM. Drug Information Online, 2000. Disponível em: [https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=172-0,972-0&types\[\]=major&types\[\]=minor&types\[\]=moderate&types\[\]=food&types\[\]=therapeutic_duplication&professional=1](https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=172-0,972-0&types[]=major&types[]=minor&types[]=moderate&types[]=food&types[]=therapeutic_duplication&professional=1). Acesso em: 04 jun. 2018.
12. KEBER I. Drug Information Online, 2003. Disponível em: [https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=531-0,243-3224&types\[\]=major&types\[\]=minor&types\[\]=moderate&types\[\]=food&types\[\]=therapeutic_duplication&professional=1](https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=531-0,243-3224&types[]=major&types[]=minor&types[]=moderate&types[]=food&types[]=therapeutic_duplication&professional=1). Acesso em: 04 jun. 2018.
13. LUCIANA PY, TAMARA AC, SILVANA MA. Principais interações medicamentosas em pacientes da UTI-adulto de um hospital privado de minas gerais. *R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo*, 2011; 2(3): 23-26.
14. LOPES ME, CARVALHO RBN, FREITAS RM. Análise das possíveis interações entre medicamentos e alimentos/ nutrientes em pacientes hospitalizados. *Einstein*, 2010; 8(3): 299-302.
15. MARSILIO NR, BUENO D. Incompatibilidades medicamentosas em centro de tratamento intensivo adulto de um hospital universitário. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2016; 28(2): 149-152.
16. MAZZOLA PG *et al.* Perfil e Manejo de Interações Medicamentosas Potenciais Teóricas em Prescrição de UTI. *R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo*, 2011; 2(2): 15-19.
17. MIRANDA TMM *et al.* Intervenções realizadas pelo farmacêutico clínico na unidade de primeiro atendimento. *Einstein*, 2012; 10(2): 74-78.
18. NEFESOGLU FZ *et al.* Interaction of omeprazole with enteric-coated salicylate tablets. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9799060>. Acesso: 13 de jun. de 2018
19. OKUNO MF *et al.* Interação medicamentosa no serviço de emergência. *Einstein*, 2013; 11(4): 462-466.
20. PERAZELLA MA. Drug Information Online, 2000. Disponível em: [https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=972-0,1235-11326&types\[\]=major&types\[\]=minor&types\[\]=moderate&types\[\]=food&types\[\]=therapeutic_duplication&professional=1](https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=972-0,1235-11326&types[]=major&types[]=minor&types[]=moderate&types[]=food&types[]=therapeutic_duplication&professional=1). Acesso em: 04 jun, 2018.
21. PINHEIRO JS, CARVALHO MFC, LUPPI, G. Interação medicamentosa e a farmacoterapia de pacientes geriátricos com síndromes demenciais. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.* 2013; 16: 310.
22. REIS WC *et al.* Análises das interações de farmacêuticos clínicos em um hospital de ensino terciário do Brasil. *Einstein*, 2013; 11(2): 190-196.
23. RICHARDS DA. Drug Information Online, 2002. Disponível em: [https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=1991-0,1863-15957&types\[\]=major&types\[\]=minor&types\[\]=moderate&types\[\]=food&types\[\]=therapeutic_duplication&professional=1](https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=1991-0,1863-15957&types[]=major&types[]=minor&types[]=moderate&types[]=food&types[]=therapeutic_duplication&professional=1). Acesso em: 04 jun, 2018.
24. SCRIGNOLI CP, TEIXEIRA VCMC, LEAL DCP. Interações medicamentosas entre fármacos mais prescritos em unidade de terapia intensiva adulta. *Rev. Bras. Serv. Saúde. São Paulo*, 2016; 7(2): 26-30.
25. TEMPELHOFF H. Drug Information Online, 2000. Disponível em: https://www.drugs.com/drug_interactions.php. Acesso em: 04 jun. 2018.