

ARTIGO ORIGINAL

Interações medicamentosas potenciais em prescrições de medicamentos na emergência de um hospital público

Potential drug interactions in drug prescriptions in public hospital emergency

GABRIEL SOARES RIBEIRO¹ | INGRID NOVAES LEÃO² | MARA SOARES RANGEL³
EDSON GABRIEL DOS SANTOS^{4*}

¹Enfermeiro. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié, Bahia, Brasil

²Farmacêutica. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié, Bahia, Brasil

^{3,4}Farmacêutico(a). Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. UEFS, Bahia, Brasil.

Histórico:

Recebido em 09/11/2022

Revisado em 12/12/2022

Aceito em: 16/12/2022

Publicado em: 16/12/2022

Palavras-chave

Interações medicamentosas;
Emergência;
Farmacoterapia

Keywords

Drug interactions;
Emergency;
Pharmacotherapy

Resumo. Interações medicamentosas constituem um evento clínico detectável, mensurável, quantitativo ou qualitativo, em que há alterações dos efeitos de um fármaco, na presença de outro fármaco, alimento/bebida. As interações medicamentosas são classificadas em algumas categorias principais, dentre elas a farmacocinética, quando um fármaco interfere sobre absorção, distribuição (ligação à proteínas plasmáticas e fluxo sanguíneo), biotransformação ou excreção do outro fármaco e farmacodinâmica, decorrente de efeito sinérgico ou antagônico entre fármacos coadministrados no sítio da atividade biológica (receptor, enzima). Este estudo tem como objetivo avaliar e analisar a incidência de Interações Medicamentosas Potenciais (IMP) nas prescrições de pacientes atendidos na emergência de um hospital público. Foi realizado um estudo descritivo analítico de corte transversal no período de janeiro e fevereiro de 2016 e abril de 2017. Através dos bancos de dados Drugs.com Interaction Checker, foram analisadas 114 prescrições, sendo encontradas um total de 846 IMP classificadas em graves (10,65%), moderadas (69,50%), leves (19,85%). O Ácido acetilsalicílico, furosemida, omeprazol, diazepam, apresentaram maiores frequências de IMP. O estudo evidenciou um grande número de IMP passíveis de avaliação criteriosa, também, fica claro que a medida em que quanto mais fármacos prescritos de forma associada, maiores eram as chances de ocorrerem esses eventos, devendo ser monitorados ou até sendo necessárias intervenções, no intuito de minimizar os riscos associados à IMP.

Abstract. Drug interactions constitute a detectable, measurable, quantitative or qualitative clinical event, in which there are changes in the effects of a drug, in the presence of another drug, food/beverage. One drug interferes with the absorption, distribution (binding to plasma proteins and blood flow), biotransformation or excretion of the other drug and pharmacodynamics, due to the synergistic or antagonistic effect between co-administered drugs at the site of biological activity (receptor, enzyme). This study aims to evaluate and analyze the incidence of Potential Drug Interactions (PDI) in the prescriptions of patients assisted in the emergency room of a public hospital. A cross-sectional analytical descriptive study was carried out between January and February 2016 and April 2017. Through the Drugs.com Interaction Checker databases, 114 prescriptions were analyzed, finding a total of 846 PDI classified as severe (10.65%), moderate (69.50%), mild (19.85%). Acetylsalicylic acid, furosemide, omeprazole, diazepam showed higher frequencies of IMP. The study showed a large number of PDI that can be carefully evaluated, it is also clear that the more drugs prescribed in an associated way, the greater the chances of these events occurring, which should be monitored or even interventions required, in order to minimize the risks and/or damages associated with the IMP.

Introdução

As Interações Medicamentosas (IM) são definidas como eventos clínicos onde os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, alimento, bebida ou por algum agente químico ambiental¹. Esses eventos clínicos, também são considerados como detectável, mensurável, quantitativo ou qualitativo².

As IM são classificadas em algumas categorias principais, dentre elas a farmacocinética quando um fármaco interfere sobre absorção, distribuição (ligação à proteínas plasmáticas), biotransformação ou excreção do outro fármaco e farmacodinâmica decorrente de efeito sinérgico ou antagônico entre fármacos coadministrados no sítio da atividade biológica (receptor, enzima), envolvendo os mecanismos pelos quais os efeitos desejados se processam e, assim, alterando a ação de um ou ambos os medicamentos¹. Podem ser classificadas também como interações graves, aquelas potencialmente ameaçadoras para a vida ou capazes de causar danos permanentes; interações moderadas, cujos efeitos causam alguma alteração clínica no paciente exigindo tratamento adicional, hospitalização ou aumento no período de internação e interações leves, cujos efeitos são normalmente mais suaves, podendo ser incômodos ou passarem despercebidos, sem afetar significativamente o efeito da terapia³.

O uso da polifarmacoterapia aumentam em até 3 vezes as chances de ocorrerem as IM, e o profissional de enfermagem quando realiza o aprazamento dos medicamentos pode favorecer ainda mais a ocorrência de IM(3). Na emergência, sendo um setor destinado a prestar assistência aos pacientes com ou sem risco de morte, cujos agravos à saúde necessitam de atendimento imediato, é imprescindível o raciocínio clínico do enfermeiro (a), juntamente com a equipe multiprofissional, sobre a utilização dos fármacos prescritos, afim de evitar uma possível interação maléfica ou a diminuição da eficácia do tratamento proposto^{4,5}.

Neste sentido, a avaliação das interações medicamentosas no contexto do uso racional de medicamentos, deve ser prioridade dos sistemas de saúde em todo o mundo, sendo esta uma tarefa complexa, pois, esse uso racional ocorre quando o paciente recebe o medicamento indicado a sua condição clínica, com dose e posologias corretas, por um período adequado de tempo e que gerem menos custos para o usuário e ou sistema de saúde. Entretanto, a ocorrência de IM, pode potencializar efeito tóxico, prolongar o tempo de internamento, diminuir efeito terapêutico, que juntos podem caracterizar um uso não racional⁶.

Considerando os vários estudos sobre as Interações Medicamentosas Potencias (IMP) e seus respectivos resultados, ressalta-se que essas interações vêm se tornando um problema de saúde pública, onde são gerados prejuízos à saúde do paciente, como

também ônus elevado ao governo para tratar, além do problema de base do paciente, tratar também os efeitos adversos e/ou tóxicos que as IMP causam. Partindo desse pressuposto, este estudo tem como objetivo analisar, identificar e avaliar as IMP em prescrições da emergência, quanto a sua gravidade e seu tipo, em um hospital público do interior da Bahia.

Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo transversal de caráter analítico descritivo. O estudo foi realizado no setor de emergência em um hospital público no interior do estado da Bahia, sendo um dos principais hospitais de referência regional de grande porte. Para a coleta das informações foi aplicada uma ficha farmacoterapêutica com variáveis independentes (nº de registro, instituição de saúde, data de nascimento, idade e peso), variáveis clínicas (motivo da internação, diagnóstico médico, uso de medicamento em domicílio, apresentação de outras co-morbidades além do atual diagnóstico), variáveis dependentes (conter anotação e avaliação da prescrição, se alguma reação adversa foi identificada, relação de casualidade) dentre outras variáveis. A coleta ocorreu em dois períodos, sendo o primeiro nos meses de janeiro e fevereiro do ano de 2016 e no segundo período em abril de 2017.

A seleção da amostra de pacientes ocorreu de forma aleatória, tendo como critério para inclusão no estudo, a existência de diagnóstico conclusivo, prescrições legíveis, contendo dois ou mais medicamentos em sua farmacoterapia, tempo de internação inferior a três dias no momento da inclusão e aceitar participar do estudo, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram excluídos da amostra todos aqueles que não se encaixaram nos critérios de inclusão acima supracitados.

Os dados coletados na pesquisa foram processados e tabulados com o Microsoft® Excel 2013, assim como foram construídas as tabelas. A análise das IMP foi realizada por meio das bases de dados do Drugs.com Interaction Checker⁷, pareando todos medicamentos existentes na prescrição e obtendo-se uma lista, as quais foram classificadas quanto a sua potencialidade de ação em IMP: graves, clinicamente significativa, onde o risco supera o benefício evitando-se tais combinações; moderadas, significativamente moderado, utilizado em situações especiais, mas normalmente devendo ser evitado a combinação; e leves, clinicamente baixo, devendo-se avaliar o risco e considerar um medicamento alternativo, tomar medidas para contornar o risco de interação e/ou instituir um plano de monitoramento e minimizar o risco⁸. A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, sob CAAE 21431313.5.0000.0055.

Resultados

A amostra estudada compreendeu prescrições diárias de 29 pacientes ao longo de seu internamento na emergência. Neste estudo houve um predomínio de

pacientes do sexo feminino, equivalente a 58,6% da população acompanhada, como também, o predomínio de pacientes com idade acima de 50 anos equivalente a 55,2% (tabela 1).

Tabela 1 – Variáveis sexo e faixa etária dos pacientes internados no serviço de emergência, de janeiro – fevereiro de 2016 e abril de 2017, Jequié -BA.

Variável	Categoria	N	%
Sexo	Feminino	17	58,6%
	Masculino	12	41,4%
Faixa etária	Até 50 anos	13	44,8%
	51 a 60	2	6,9%
	61 a 70	4	13,8%
	71 a 80	3	10,3%
	81 a 90	5	17,2%
	91 a 100	2	6,9%
Total	-	29	100%

Fonte: Próprio estudo.

Foram avaliadas 114 prescrições médicas, sendo encontradas 846 IMP, tendo uma média de 7,42 interações entre medicamentos por prescrição. O número de medicamentos prescritos variou de 2 a 16, sendo os fármacos mais frequentes em interações fármaco-fármaco, o ácido acetilsalicílico (18,4%), furosemida (18,2%), omeprazol (15,2%) e diazepam (14,2%).

Após as análises feitas com auxílio da base de dados Drugs.com Interaction Checker, as IMP foram identificadas e classificadas como graves (10,65%; n = 90), moderadas (69,50%; n = 588) e leves (19,85%; n = 168) e também quanto ao tipo, sendo farmacocinética (90,1%; n = 762) e farmacodinâmica (9,9%; n = 84). A tabela 2 apresenta as IMP classificadas como graves de acordo com o banco de dados do Drugs.com Interaction Checker.

Tabela 2 - Frequência das IMP classificadas como graves encontradas nas prescrições dos pacientes internados no serviço de emergência, de janeiro – fevereiro de 2016 e abril de 2017, Jequié -BA.

Medicamento I	Medicamento II	N	(%)
Amitriptilina	Ondansetron a	1	1,1%
Haloperidol	Metoclopramida	1	1,1%
Ciprofloxacino	Tramadol	3	3,3%
Espironolactona	Losartana	3	3,3%
Morfina	Tramadol	3	3,3%
Varfarina	Enoxaparina	3	3,3%
Diazepam	Tramadol	4	4,4%
Enalapril	Espironolactona	4	4,4%
Captopril	Espironolactona	5	5,6%
Captopril	Losartana	7	7,8%
Metoclopramida	Tramadol	7	7,8%
Anlodipino	Sinvastatina	8	8,9%
Diazepam	Morfina	8	8,9%
Enoxaparina	Clopidogrel	10	11,1%
Omeprazol	Clopidogrel	10	11,1%
Ácido acetilsalicílico	Enoxaparina	13	14,4%
Total	-	90	100%

Fonte: Próprio estudo.

A Tabela 3 apresenta as IMPs classificadas como moderadas de acordo com o banco de dados do Drugs.com Interaction Checker.

Enquanto que a Tabela 4 apresenta as IMPs classificadas como leves de acordo com o banco de dados do Drugs.com Interaction Checker.

Tabela 3 - Frequência das IMP classificadas como moderadas encontradas nas prescrições dos pacientes internados no serviço de emergência, janeiro – fevereiro de 2016 e abril de 2017, Jequié -BA.

Medicamento I	Medicamento II	N	(%)
Ácido acetilsalicílico	Clopidogrel	10	1,7%
Ácido acetilsalicílico	Digoxina	10	1,7%
Enalapril	Ácido acetilsalicílico	10	1,7%
Ácido acetilsalicílico	Losartan	11	1,9%
Captopril	Enoxaparina	11	1,9%
Ácido acetilsalicílico	Anlodipino	12	2,0%
Captopril	Furosemida	12	2,0%
Captopril	Diazepam	12	2,0%
Enalapril	Digoxina	12	2,0%
Enoxaparina	Losartan	13	2,2%
Furosemida	Diazepam	14	2,4%
Digoxina	Omeprazol	17	2,9%
Diazepam	Omeprazol	18	3,1%
Diazepam	Metoclopramida	19	3,2%
Digoxina	Carvedilol	20	3,4%
Furosemida	Digoxina	20	3,4%
Omeprazol	Sinvastatina	21	3,6%
Furosemida	Omeprazol	22	3,7%
Furosemida	Carvedilol	23	3,9%
Outros*	-	301	51,2%
Total	-	588	100%

Fonte: Próprio estudo.

Tabela 4 - Frequência das IMP classificadas como leves encontradas nas prescrições dos pacientes internados no serviço de emergência, janeiro – fevereiro de 2016 e abril de 2017, Jequié -BA.

Medicamento I	Medicamento II	N	(%)
Atenolol	Ácido acetilsalicílico	4	2,4%
Captopril	Anlodipino	4	2,4%
Digoxina	Espironolactona	7	4,2%
Varfarina	Furosemida	8	4,8%
Ácido acetilsalicílico	Carvedilol	9	5,4%
Ácido acetilsalicílico	Espironolactona	10	6,0%
Ciprofloxacina	Metronidazol	10	6,0%
Ciprofloxacina	Omeprazol	12	7,1%
Digoxina	Metoclopramida	12	7,1%
Ciprofloxacina	Metoclopramida	13	7,7%
Ácido acetilsalicílico	Omeprazol	25	14,9%
Outros*	-	35	20,8%
Total	-	168	100%

Fonte: Próprio estudo.

Discussão

Neste estudo foi evidenciado o predomínio do sexo feminino (58,6%) sendo semelhante ao encontrado no estudo realizado por Antunes⁵, no qual, cerca de 53% dos participantes dos estudos foram do sexo feminino.. A faixa etária dos participantes deste estudo, variou entre 31 a 96 anos, tendo a idade média igual a 60,7 anos sendo superior à média encontrada em outro estudo por Reis(9), que encontrou uma média equivalente a 52,5 anos. O número de medicamentos das prescrições variou de dois a dezesseis, sendo superior a variação encontrada no estudo realizado por Antunes⁵.

Com relação ao tipo de interação medicamentosa, a interação farmacocinética foi a mais frequente (90,1%, n = 762), enquanto que os outros 9,9% (n = 84) correspondeu a interações farmacodinâmicas. As interações farmacocinéticas ocorrem em nível de absorção, distribuição, metabolismo e excreção, enquanto que as interações farmacodinâmicas ocorrem por agonismo ou antagonismo, podendo estes ser farmacológico, quando envolve mesmo receptor, ou fisiológico, quando envolve receptores diferentes, mas que, de alguma forma, contrapõe o efeito do outro(10). Dentre as interações farmacocinéticas mais comuns destaca-se o efeito inibidor enzimático do omeprazol, o qual é capaz de diminuir o metabolismo dos outros fármacos via Citocromo P450, podendo ocasionar um efeito de toxicidade⁷.

Um dos medicamentos mais frequentes nas prescrições médicas foi a dipirona. Entretanto, não consta nas bases de dados Drugs.com Interaction Checker⁷ por ser um fármaco proscrito nos Estados Unidos, país em que a base de dados foi criada, como também na Inglaterra e Suécia. Se tratando de um medicamento muito utilizado e comercializado no Brasil, é necessário cautela na sua administração e consequente monitorização dos usuários, devido a risco de agranulocitose¹¹.

Foi identificado nesse estudo, um número elevado (90) de IMP graves, o que caracteriza risco significativo à saúde dos usuários. Dentre essas IMPs graves, pode-se citar a associação entre a metoclopramida e haloperidol (1,1%), em que ambas atuam como antagonistas de subtipos de receptores de dopamina, podendo causar reações extrapiramidais, além de reações distônicas agudas, discinesia tardia, acatisia e parkinsonismo. O uso concomitante destes fármacos, pode aumentar a frequência e a gravidade dessas reações extrapiramidais, sendo necessária a intervenção no intuito de propor o uso de pró-cinético que não atravesse a barreira hematoencefálica, como por exemplo, a domperidona, ou até antipsicótico atípico, ao invés do típico (haloperidol) que tem efeito nos receptores de serotonina, e não de dopamina^{12,13}. Outra IMP encontrada e considerada grave, foi captopril com losartan (7,8%), sendo o captopril um Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA) e o

losartan, um antagonista do receptor da angiotensina II. O uso concomitante está associado ao aumentando o risco de hiperpotassemia, hipotensão e disfunção renal. Essa IMP também foi observada em um estudo realizado no município de Timóteo-MG^{14,15,16}.

Outra IMP grave encontrada foi associação de ácido acetilsalicílico com enoxaparina (14,4%), na qual existe o risco de desenvolvimento de hematoma peridural ou espinhal pelo uso da terapia heparinóide, sendo aumentado com o uso concomitante com outros fármacos que afetam a coagulação, como por exemplo, o ácido acetilsalicílico⁷ esse hematoma pode ocasionar lesão neurológica permanente^{17,18}.

A IMP entre varfarina com enoxaparina (3,3%) também é considerada grave, e existe um sinergismo com a associação de ambos anticoagulantes podendo gerar um quadro de hemorragia, devendo ser monitorada com exames bioquímicos, tais como, Tempo de Protrombina (TP) e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa), a fim de calcular o RNI (Razão Normalizada Internacional) e evitar níveis elevados o suficiente para causar sangramentos que possam vir a comprometer o quadro clínico do paciente. Geralmente não é recomendada a associação por longo período¹⁹.

Dentre as IMP encontradas neste estudo, as do tipo moderada foram mais prevalentes, correspondendo a 69,5% de todas as interações identificadas. Este achado corrobora com os estudos realizados por Antunes⁵ e Reis⁹. A associação mais frequente neste tipo de interação, foi envolvendo a furosemida e o carvedilol (3,9%), que, embora frequentemente combinados na prática clínica, diuréticos e β -bloqueadores podem aumentar o risco de hiperglicemia e lipemia, especialmente em pacientes com diabetes, como também, o risco de prolongamento do intervalo QT e arritmias podem ser aumentados pelos diuréticos que geram depleção de potássio a nível de néfron^{20,21}. A segunda IMP moderada mais frequente ocorreu entre a furosemida e o omeprazol (3,7%), no qual o uso crônico de Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs) pode induzir hipomagnesemia, e este risco pode ser aumentado em associação com diuréticos de alça ou outros fármacos que possam causar depleção magnésio²².

As IMP leves foram responsáveis por 19,85% (n = 168) das IMPs encontradas neste estudo. Dentre as associações mais frequentes envolvidas neste tipo de interação, foram entre o ácido acetilsalicílico e o omeprazol, responsável por 14,9% (n = 25); o ciprofloxacino e a metoclopramida com 7,7% (n = 13), a digoxina e a metoclopramida com 7,1% (n = 12); o ciprofloxacino e o omeprazol 7,1% (n = 12). As interações medicamentosas classificadas como leve, geralmente, não são capazes de causar um dano aos que experimentam essas associações medicamentosas em questão, entretanto, é importante conhecê-las e monitorá-las a fim de identificar qualquer possível dano que porventura possam gerar à saúde dos usuários⁹.

Conclusão

No presente estudo, foi identificado um grande número de interações medicamentosas potenciais passíveis de monitoramento do uso dos fármacos envolvidos. Como também, o estudo aponta que, quanto mais medicamentos são prescritos, maiores as chances de ocorrer interações entre eles, necessitando assim da identificação e monitoramento do uso de medicamentos associados e com interações consideradas grave e moderada. Ressalta-se também a necessidade da participação da equipe multiprofissional, focada no paciente, com o intuito de identificar e monitorar essas interações, a fim de evitar agravos, além de propor alteração ou ajuste da farmacoterapia, antes que culminem em danos à saúde do usuário. Assim, a equipe multidisciplinar inclinada no intuito de otimizar a farmacoterapia medicamentosa, poderá contribuir no sentido de minimizar os efeitos prejudiciais dessas interações em pacientes atendidos em emergências de hospitais.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Contribuições dos autores: Os autores contribuíram de maneira igualitária na elaboração do manuscrito.

Agradecimentos: À Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia e a Universidade Estadual de Feira de Santana, por todo suporte na pesquisa e na elaboração do manuscrito.

Referências

1. Hoefler R, Wannmacher L. Interações de medicamentos. In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Uso racional de medicamento: temas selecionados. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. p.31-40.
2. Piedade DV, Silva LAF, Lemos GS, Valasques GL, Jr., Lemos LB. Interações medicamentosas potenciais em prescrições, contendo antimicrobianos de uso restrito, de pacientes internados em um hospital no interior da Bahia. *Medicina (Ribeirão Preto. Online)* 2014 out;48(3):295-307.
3. Silva LD, Moura dos Santos M. Interações medicamentosas em unidade de terapia intensiva: uma revisão que fundamenta o cuidado do enfermeiro. *Rev. Enferm. UERJ*, Rio de Janeiro, 2011 jan/mar;19(1):134-9.
4. Ferreira da Silva F, Moraes ST, Ribeiro JA. Estratégias utilizadas pelo enfermeiro na assistência ao paciente grave na unidade de urgência e emergência. *Enfermagem Revista*, Poços de Caldas. 2016;19(1):102-116.
5. Antunes JFS, Okuno MFP, Lopes MCBT, Campanharo CRV, Batista REA. Interação medicamentosa no serviço de emergência. *Einstein*, São Paulo 2013;11(4):462-6.
6. Alencar TOS, Alencar BR, Santos da Silva D, Araújo JSC, Oliveira SM, De Souza RD. Promoção do uso racional de medicamentos: uma experiência na estratégia saúde da família. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*, 2014 out-dez; 27(4):575-582.
7. Drug Interactions Checker. DrugInformation Online. Disponível em : <http://www.drugs.com/druginteractions.php>
8. Medscape Drug Interaction Checker. Disponível em [http\\ https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker](http://https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker)
9. Reis AMM, Lima de Carvalho RE, Pereira de Faria LM, Zago KSA, De Bortoli Cassiani SH, et al. Prevalência de interações medicamentosas em unidades de terapia intensiva no Brasil. *Acta Paul Enferm*, [Local desconhecido] 2013 fev; 26(2):150-157.
10. Katzung BG et.al. Farmacologia básica e clínica. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.
11. Silva NMO, Bernardes ACA, Moriel P, Mazzola PG, Franchini CC. Avaliação de potenciais interações medicamentosas em prescrições de pacientes internadas, em hospital público universitário especializado em saúde da mulher, em Campinas-SP. *Rev. ciênc. farm. básica apl*, 2010, 31(2):171-176.
12. Stewart RB, Cerda JJ, Moore MT, Hale WE. Metoclopramide: an analysis of inappropriate long-term use in the elderly. *Ann Pharmacother*, 1992;26 (7-8):977-9.
13. Ganzini L, Casey DE, Hoffman WF, McCall AL. The prevalence of metoclopramide-induced tardive dyskinesia and acute extrapyramidal movement disorders. *Arch Intern Med*, 1993;153(12): 1469-75.
14. Yusuf S, teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*, 2008 Apr;358(15):1547-59.
15. Drugs.com know more before. Valsartan Pregnancy and Breastfeeding Warnings [acesso em 15 mai 2017]. Disponível em : <https://www.drugs.com/pregnancy/valsartan.html>
16. Gotardelo DR, Fonseca LS, Masson ER, Lopes LN, Toledo VN, Faioli MA, et al. Prevalência e fatores associados a potenciais interações medicamentosas entre idosos em um estudo de base populacional. *1 Rev Bras Med Fam Comu*. 2014;9(31):111-118.
17. Weale AE, Warwick DJ, Durant N, Prothero D. Is there a clinical interaction between low molecular weight heparin and non-steroidal analgesics after total hip replacement. *Ann R Coll Surg Engl*, 1995 jan;77(1):35-7.

18. Heiden D, Rodvien R, Mielke, CH. Heparin bleeding, platelet dysfunction, and aspirin. JAMA, 1981;246(4):330-331.
 19. Craig CR, Stitzel RE. Farmacologia Moderna. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
 20. Dean S, Kendall MJ, Potter S, Thompson MH, Jackson DA. Nadolol in combination with indapamide and xipamide in resistant hypertensives. Eur J Clin Pharmacol, 1985;28(1):29-33.
 21. Dornhorst A, Powell S, Pensky J. Aggravation by propranolol of hyperglycaemic effect of hydrochlorothiazide in type II diabetics with out alteration of insulin secretion. The Lancet, 1985;325(8421):123-126.
 22. William JH, Danziger J. Proton-pump inhibitor-induced hypomagnesemia: Current research and proposed mechanisms. World J Nephrol, 2016;5(2):152-157.
-