

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS EM AMBIENTE HOSPITALAR: Uma Revisão Bibliográfica

Ariane Chaves Ditadi¹
Christiane Colet²

Resumo

Um melhor conhecimento sobre a prevalência das interações farmacológicas conduz a um controle mais efetivo na administração de medicamentos, favorecendo, assim, a adoção de terapias mais eficazes. O presente estudo propõe uma revisão bibliográfica quanto às potenciais interações farmacológicas em prescrições médicas hospitalares. As interações farmacológicas constituem na atualidade um dos temas mais importantes da farmacologia, podendo afetar o resultado do tratamento, pois seu aumento é proporcional ao número de medicamentos administrados. Os sujeitos que apresentam maior suscetibilidade a interações farmacológicas são os pacientes hospitalizados, que fazem uso de polimedicamentos. Neste contexto, as interações farmacológicas podem aumentar o tempo de internação hospitalar e os gastos em saúde, bem como piorar o quadro clínico e a qualidade de vida. Dessa forma, mostra-se cada vez mais necessária a orientação e o acompanhamento farmacêutico, com o intuito de orientar na escolha dos medicamentos corretos e otimizar o tratamento farmacológico.

Palavras-chave: Interação medicamentosa. Hospital. Paciente.

Potential Drug Interactions in Hospital

Abstract

Greater knowledge regarding the incidence of drug interactions leading to more effective control in the administration of medications, thus favoring the adoption of more effective therapies. This study presents a literature review regarding potential drug interactions in medical prescriptions in hospitals. Pharmacological interactions are nowadays one of the most important topics in pharmacology, this being one of the variables that affect treatment outcome, because the increase in its prevalence is proportional to the number of drugs administered. Patients with increased susceptibility to drug interactions are hospitalized, who use multiple medications. In this context, pharmacological interactions may increase the length of hospital and health spending, and worsen the clinical condition and quality of life. Thus, it is shown increasingly needed guidance and monitoring pharmacist in order to guide in choosing the right drugs and optimize the pharmacological treatment.

Keywords: Drug interactions. Hospital. Patient.

¹ Farmacêutica. Acadêmica do curso de Pós-Graduação em Farmácia Hospitalar do H MV. arianeditadi@hotmail.com

² Farmacêutica. Mestre em Ciências Farmacêuticas. Professora do curso de Pós-Graduação em Farmácia Hospitalar do H MV e do curso de Farmácia da Unijuí. christiane.colet@unijuí.edu.br

A polimedicação tornou-se necessária no tratamento de doenças coexistentes, no controle de reações medicamentosas indesejadas ou para potencializar o efeito farmacológico em condições refratárias e pouco responsivas. Apesar disso, a combinação de fármacos pode reduzir a sua eficácia e/ou favorecer reações adversas de diferentes gravidades (Astrand et al., 2006; Cantarelli; Junior; Marcolin, 2004; Lafitta et al., 2000). A cada dia surgem, contudo, novos fármacos, novas indicações, logo, novas combinações (Cantarelli et al, 2004).

A expressão interações farmacológicas refere-se à interferência de um fármaco na ação de outro (Chung; Cordeiro; Sacramento, 2005; Lado et al., 2005). Elas podem ser benéficas ou desejáveis quando objetivam tratar doenças concomitantes, reduzir efeitos adversos, prolongar a duração do efeito, impedir ou retardar o surgimento de resistência bacteriana, aumentar a adesão ao tratamento, incrementar a eficácia ou permitir a redução de dose. Em contrapartida, as interações indesejáveis são as que determinam redução do efeito ou resultado contrário ao esperado, aumento na incidência e na gama de efeitos adversos e no custo da terapia, sem incrementar o benefício terapêutico. Especificamente aquelas que resultam na redução da atividade do fármaco e, conseqüentemente, na perda de sua eficácia, são difíceis de serem detectadas e podem ser responsáveis pelo fracasso da terapia ou pela progressão da doença (Sehn et al., apud Chung; Cordeiro; Sacramento, 2005).

A incidência das interações farmacológicas aumenta exponencialmente com o número de fármacos utilizados e com a prescrição de medicamentos de estreito índice terapêutico. Deste modo, os pacientes hospitalizados estão mais suscetíveis à ocorrência de interações farmacológicas, especialmente aqueles internados nas unidades de terapia intensiva que, devido à gravidade de seu quadro clínico, são submetidos ao uso de vários fármacos, os quais, muitas vezes, são administrados simultaneamente (Camargo et al., 2003; Lima, 2003; Cruzio-Souza; Thomson, 2006).

Na prática clínica muitas das interações farmacológicas têm importância relativa, com pequeno potencial lesivo para os pacientes. Por outro lado,

algumas podem causar efeitos colaterais graves, podendo inclusive levar o paciente a óbito. Neste âmbito, alerta-se para a importância do conhecimento do tema e da identificação precoce dos pacientes em risco (Campigotto et al., 2008).

Um fator importante a ser considerado é a integração entre prescritores e dispensadores, a qual permite, por meio da combinação de conhecimentos especializados e complementares, o alcance de melhores resultados em benefício do paciente. A priorização do papel da equipe multidisciplinar tornou fato o reconhecimento do trabalho do farmacêutico e de outros profissionais de saúde, possibilitando o desenvolvimento de atividades comuns e absolutamente essenciais, buscando a segurança do paciente (Castro; Pepe, 2000).

Considerando o exposto, este artigo tem como objetivo realizar uma revisão sobre as interações farmacológicas potenciais em ambiente hospitalar.

Metodologia

Esse estudo foi elaborado a partir de uma revisão da literatura nas bases de dados *Bireme*, *Cochrane*, *Lilacs*, *Medline*, *Micromedex*, *Pubmed* e *Uptodate*, no período de 2000 a 2009. As palavras-chave utilizadas foram “*drug interaction*”, “*hospital*”, e “*patients*” e suas correspondentes em português “*interação medicamentosa*”, “*hospital*” e “*paciente*”. Foram considerados como critérios de exclusão artigos publicados antes de 1998 e os que se referiam às interações farmacológicas associadas aos alimentos e interações farmacológicas em pacientes comunitários e após alta hospitalar.

Somando-se todas as bases de dados e excluindo-se todos os artigos que se enquadram nos critérios de exclusão, foram selecionados 84 textos. Após a leitura dos títulos destes artigos ignorou-se aqueles que se apresentavam repetidos nas bases citadas, restando 40 artigos para a leitura do resumo. Destes, 27 trabalhos foram selecionados, pois se adequavam aos critérios inicialmente propostos. Os textos foram lidos integralmente e serviram de aporte para a elaboração do presente trabalho.

A partir da procura de artigos foi realizada a busca de algumas citações originais para a verificação das informações.

Além disso, utilizou-se algumas fontes de informação secundária relacionadas ao assunto.

Resultados e Discussão

Caracterização e classificação das interações farmacológicas

A administração concomitante de fármacos representa uma alternativa utilizada para adequação à resposta terapêutica desejada. Quando as prescrições são baseadas em conhecimentos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, detêm, em certa medida, o controle sobre a interferência de um fármaco na atividade farmacológica de outro (Lima, 2003).

As interações farmacológicas são consideradas eventos adversos relacionados aos fármacos. Não existe na literatura, contudo, um consenso quanto ao termo correto para defini-la, podendo ser consideradas erros relacionados ao medicamento que ocorrem, ou na fase de prescrição, ou devido à falha na monitorização da terapêutica medicamentosa. Considerando este conceito, as interações farmacológicas possuem uma peculiaridade: de serem, em muitos casos, passíveis de prevenção (Lima, 2007).

Assim, após a administração de medicamentos, os fármacos envolvidos podem ter sua ação aumentada, diminuída ou alterada, ou podem não sofrer nenhuma alteração. Além disso, as interações medicamentosas podem classificar-se em desejáveis e indesejáveis (Teixeira; Wannmacher, 1998).

Considera-se que a incidência geral de interações medicamentosas indesejadas é relativamente pequena comparada à alta prevalência da polifarmácia por prescrição (Teixeira; Wannmacher, 1998). A incidência geral dessas interações aumenta proporcionalmente ao número de fármacos prescritos, e fármacos com baixo índice terapêutico devem

estar sob constante observação, pois suas interações são potencialmente perigosas (Gomes; Reis, 2003). Estima-se que ocorram interações farmacológicas em 3% a 5% dos pacientes que recebem poucos fármacos; esse índice aumenta para 20% quando são usados de 10 a 20 fármacos (Chadwick; Edwards; Waller, 2005).

Na literatura os principais fatores relacionados com o aumento da suscetibilidade da interação são os fatores genéticos, idade, condições gerais de saúde, funções renal e hepática, consumo de álcool, tabagismo, dieta, além de fatores ambientais (Chung; Cordeiro; Sacramento, 2005).

Tipos de interações farmacológicas

Classificam-se habitualmente as interações farmacológicas de acordo com seu mecanismo de ação, porém deve-se considerar também as vias de administração e intervalos de dose, fatores que podem aumentar a possibilidade de interação (Gomes; Reis, 2003). As interações farmacológicas podem ser classificadas em farmacêuticas, que se subdividem em farmacocinéticas ou farmacodinâmicas, ou físico-químicas (Lima, 2007; Chadwick; Edwards; Waller, 2005).

Outra forma de classificação das interações é em reais ou potenciais. Consideram-se interações reais aquelas que podem ser comprovadas a partir de sinais e sintomas do paciente e também por testes laboratoriais que atestem a redução ou aumento dos fármacos associados em fluidos biológicos. As interações farmacológicas potenciais referem-se àquelas que indicam a possibilidade de um fármaco alterar os efeitos de outro, quando administrados concomitantemente. Neste caso, embora a interação esteja descrita na literatura, ela pode ocorrer ou não, e dependerá de um conjunto de fatores para que aconteça (Lima, 2007).

Podemos classificar as interações farmacológicas também quanto à severidade, como de gravidade menor, isto é, quando os efeitos são considerados toleráveis, na maioria dos casos, e a intervenção médica é desnecessária; moderada, quando a intervenção médica é necessária para tratar os efeitos, ou grave, quando os efeitos podem acarretar morte, hospitalização, lesão permanente ou fracasso terapêutico (Bachmann et al., 2006).

Segundo Tatro (2008), a interação em potencial é considerada grave quando é potencialmente ameaçadora à vida do paciente e capaz de causar dano permanente; moderada quando os efeitos podem causar uma deterioração do estado clínico do paciente, podendo se fazerem necessários tratamento adicional, hospitalização ou maior tempo de permanência do hospital, e leve quando as consequências podem causar algum incômodo ou for imperceptível, mas não deve afetar de modo significativo o tratamento.

Interações farmacológicas em hospitais

A avaliação das interações medicamentosas vem se tornando uma atividade clínica cada vez mais importante dentro dos hospitais, uma vez que, quando não desejáveis, podem prolongar o tempo de internação de um paciente. O risco de interação farmacológica é proporcional ao número de fármacos prescritos para o paciente, e se esse paciente está hospitalizado, os riscos aumentam com a politerapia (Teixeira; Wannmacher, 1998).

Radosevic, Gantumur e Vlahovic-Palcevski (2008), em uma amostra de 225 pacientes hospitalizados no Departamento de Medicina do Hospital Universitário de Rijeka, Croácia, observaram que 22% deles estavam recebendo terapia medicamentosa com combinações consideradas potencialmente perigosas, e os fatores correlacionados com o aumento da interação medicamentosa foram idade e aumento do número de fármacos utilizados.

Bovier, Dallenbach e Desmeules (2007), em seu estudo na Suíça, analisaram 591 prescrições de pacientes hospitalizados, utilizando um sistema informatizado para detecção de potenciais interações farmacológicas, e identificaram que 23% dos medicamentos na amostra apresentavam possibilidades de interações. O banco de dados foi considerado, neste estudo, uma ferramenta eficiente para rápida verificação de possível interação medicamentosa, o qual, quando utilizado adequadamente, poderia ajudar os médicos na diminuição de prescrições com potenciais riscos de interações farmacológicas e, assim, aumentar a segurança do paciente.

Pesquisa realizada por Adeponle et al. (2008) com 278 pacientes de dois hospitais psiquiátricos regionais no norte da Nigéria constatou que 28% dos pacientes apresentavam potenciais interações farmacológicas em suas prescrições, sendo os antipsicóticos os medicamentos mais prescritos (68%), seguidos dos anticolinérgicos (62%), antidepressivos tricíclicos (35%), anticonvulsivantes (25%) e benzodiazepínicos (8%).

As prevalências de interações medicamentosas em hospitais brasileiros são escassas. Para avaliar a prevalência de interações medicamentosas em prescrições hospitalares e seu significado clínico em pacientes de um hospital universitário do Brasil, foi realizado um estudo com uma amostra de 1.785 prescrições de enfermagem adulta, entre janeiro e abril de 2004. Posteriormente ao cruzamento dos dados das prescrições com dados da literatura, pacientes com interações graves em potencial tiveram seus prontuários analisados por um médico e uma farmacêutica em busca de resultados laboratoriais que confirmassem a ocorrência da interação medicamentosa. Ao menos 887 (49,7%) das prescrições continham interação medicamentosa. As prescrições continham interação medicamentosa classificada como leve (3,1%), moderada (23,6%) e grave (5,0%). Em 321 (17,9%) prescrições foi encontrada mais de uma interação medicamentosa, cujo resultado clínico é desconhecido. Uma amostra de 33 prontuários com interações medicamentosas graves foi avaliada, destes, 17 (51,5%) apresentaram interações reais (Cruziol-Souza; Thomson, 2006).

Num estudo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre foram analisadas prescrições médicas de 40 pacientes que ingressaram em unidades de internação de clínica médica entre os meses de agosto e setembro de 2001. Nestas prescrições foram encontrados 81 medicamentos, e destes 54 (66,7%) apresentavam possibilidade de interações, perfazendo um total de 124 interações potenciais. A média de fármacos por prescrição foi de 7,8. Constatou-se também que 65% das prescrições continham pelo menos uma interação medicamentosa potencial, com a média igual a 3,1. Observou-se que das prescrições com até cinco medicamentos 25% apresentavam potenciais interações medicamentosas; esse

número foi de 63,6% nas prescrições com seis a dez medicamentos e para 100% nas prescrições com mais de dez medicamentos. Quanto à gravidade, os seguintes resultados foram encontrados: 37,9% das interações potenciais foram consideradas leves, 48,4% moderadas e 3,2% graves. As quatro interações classificadas como graves foram: digoxina/amiodarona, digoxina/verapamil, espirinolactona/cloreto de potássio e a associação sulfametoxazol + trimetoprima/ciclosporina/cloreto de potássio e a associação sulfametoxazol + trimetoprima/ciclosporina. Observou-se, também, que 46,1% das interações foram classificadas como farmacocinéticas, 45,3% como farmacodinâmicas e 8,6% como de mecanismo indefinido (Secoli, 2001).

Em um estudo desenvolvido pelo Centro de Estudo do Medicamento, da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, em parceria com a Farmácia Hospitalar do Hospital das Clínicas da UFMG (HC/UFMG), foram analisadas prescrições de pacientes em politerapia, a fim de avaliar a frequência de interações medicamentosas potenciais envolvendo psicofármacos em prescrições de um hospital universitário. Foram avaliadas 452 prescrições, selecionadas sistematicamente dos registros do hospital. Em 22% das prescrições havia pelo menos uma interação. Destas, 47% eram de relevância clínica. Foi encontrada associação positiva entre politerapia e ocorrência de interações. A adoção de algumas medidas, como a utilização de sistemas eletrônicos de detecção de interações, pode contribuir para a minimização destes eventos (Magalhães; Moura; Ribeiro, 2007).

Diante deste quadro, o farmacêutico inserido na equipe multidisciplinar de cuidado ao paciente pode contribuir para o uso racional dos medicamentos, uma vez que representa uma das últimas oportunidades de identificar, corrigir ou reduzir possíveis riscos associados à terapêutica (Campigotto et al., 2008).

Interações farmacológicas em UTI

Como os pacientes hospitalizados recebem, em média, sete fármacos por dia, a relevância desse problema é, sem dúvida, significativa, aspecto que

assume caráter ainda mais especial nas Unidades de Terapia Intensiva, onde se encontram pacientes em situação crítica, recebendo diariamente vasto e diversificado número de medicamentos (Lima, 2007).

São três os fatores relacionados ao aumento do risco de interações farmacológicas em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs). O primeiro fator é a gravidade do quadro clínico e a instabilidade apresentada pelos pacientes, resultando em uma grande e diversificada quantidade de medicamentos prescritos e administrados. O segundo refere-se ao fato de a grande maioria destes fármacos ser administrada por via parenteral, aumentando o risco de eventos adversos (evento adverso relacionado a medicamento é qualquer dano apresentado pelo paciente que possa estar relacionado ao medicamento). O terceiro fator diz respeito a que, em pacientes sedados, é mais difícil detectar eventos adversos após a administração dos medicamentos (Lima, 2007).

Um estudo prospectivo foi realizado em serviço de medicina interna do Hospital Universitário San Cecilio de Granada, Espanha, com 120 pacientes aleatoriamente selecionados de um total de 376 internados em UTIs durante um período de três meses de 2007. O fármaco com maior incidência de interação farmacocinética foi o omeprazol quando associado à fenitoína ou digoxina. A interação farmacodinâmica de maior incidência ocorreu com a associação entre anti-inflamatórios não esteroidais e diuréticos, insulina e betabloqueadores e aspirina e prednisona. Nessa pesquisa o aumento de interações foi correlacionado com o aumento de número de itens prescritos, porém não se estabeleceu associação com sexo, idade e comorbidade (Alcalá et al., 2008).

Num outro estudo, realizado no Serviço de Medicina Interna do Hospital Clínico Universitário de Santiago de Compostela, durante o ano de 2003 com 1.117 pacientes, foi selecionada uma amostra aleatória de 412 indivíduos. Foram encontradas 329 interações em potencial. Foi observado que 39,9% dos pacientes apresentaram ao menos uma interação, e 52,6% delas eram daquelas em que há a necessidade de se tomar alguma medida para diminuir o risco de efeitos indesejáveis. Não foram encontradas in-

terações de maior gravidade. As mais frequentes foram com anticoagulantes orais e digoxina (Lado et al., 2005).

No estudo realizado em uma Unidade de Cuidados Intensivos e Intermediários do Hospital Provincial Docente Clínico-Cirúrgico Saturnino Lora, em Santiago de Cuba, no período de junho de 1995 a fevereiro de 1996, numa amostra de 65 pacientes foram detectadas 47 interações medicamentosas. Entre as interações, 20 (42,6%) desejáveis e 27 (57,4%) perigosas. Destas últimas as mais relevantes foram as associações entre aminofilina/hidrocortisona e aminofilina/cimetidina, ambas com 6,9% (Lafitta et al., 2000).

Os procedimentos para evitar e lidar com as interações sugeridos na literatura consultada, foram os seguintes: monitorização do paciente, ajuste de dose, troca ou suspensão de um dos medicamentos, mudança dos horários de administração, entre outros. Em muitos casos a monitorização atua preventivamente. Desta forma, a detecção de alterações na concentração plasmática dos medicamentos, por exemplo, direciona para um ajuste de dose, substituição ou suspensão de fármacos ou outro procedimento para evitar prejuízos à saúde do paciente. Adequar os horários de administração é também uma forma de lidar com as interações medicamentosas potenciais (Camargo et al., 2003).

Nem todas as interações medicamentosas exigem a interrupção do medicamento. Estes medicamentos podem necessitar de um ajuste de dose ou ajuste do sincronismo, particularmente se o mecanismo envolve a interferência com a absorção do fármaco (Routledge; Seymour, 1998).

Interações farmacológicas e a importância do farmacêutico na prática clínica

Algumas instituições adotaram sistemas de prescrições eletrônicas, associados à revisão por farmacêuticos clínicos. Esta associação proporcionou o envolvimento do farmacêutico no processo de avaliação do tratamento medicamentoso, de resolução de problemas, de monitoramento e, quando necessário, de intervenção para aumentar o efeito be-

néfico dos medicamentos, além de reduzir seus efeitos adversos. A integração do farmacêutico à equipe multidisciplinar mostrou uma redução aproximada de 66% na ocorrência de eventos adversos relacionados aos medicamentos decorrentes da prescrição médica (Freitas et al., 2006).

Alguns autores relatam que a utilização de sistema informatizado como ferramenta na revisão de prescrição médica apresenta como vantagens a agilidade na análise das prescrições, redução de erro de medicamentos, tempo de internação e gastos (Wiltink, 1998), e tem revelado resultados satisfatórios, visto que tende a reduzir as interações medicamentosas (Camargo et al., 2003).

Deve-se considerar que nem todas as possíveis interações medicamentosas detectadas na literatura serão realmente desencadeadas na prática clínica. O significado clínico de uma potencial interação medicamentosa não é facilmente estabelecido e pode requerer uma avaliação individual do paciente. Na prática, a questão das interações medicamentosas é complexa, pois além das inúmeras possibilidades teóricas de interferência entre os medicamentos, fatores relacionados ao indivíduo (idade, constituição genética, estado físico-patológico, tipo de alimentação) e à administração do medicamento (dose, via, intervalo e sequência da administração) influenciam na resposta ao tratamento (Secoli, 2001).

A avaliação adequada das prescrições médicas é fundamental, pois a polifarmácia tende a aumentar a incidência das interações medicamentosas. As respostas decorrentes podem acarretar potencialização do efeito terapêutico, redução da eficácia, aparecimento de reações adversas com distintos graus de gravidade ou, ainda, não causar nenhuma modificação no efeito desejado do medicamento (Secoli, 2001).

Os clínicos devem estar atentos às combinações de fármacos que podem representar perigo, como os inibidores e indutores da monooxigenase hepática. Os principais exemplos de inibidores a amiodarona, fluconazol, eritromicina, miconazol, cetoconazol, claritromicina, sulfonamidas, cimetidina e ciprofloxacina. Exemplos de indutores são a rifampicina, fenobarbital, fenitoína, primidona e carbamazepina. Deve-se

estar atento também para qualquer combinação de fármacos que podem causar hipotensão, se prescritos principalmente para doença cardiovascular ou por outras razões, por exemplo, dois ou mais dos seguintes grupos: antidepressivos tricíclicos, nitratos, antagonistas do cálcio, inibidores da ECA, antipsicóticos e agentes antiparkinsonianos. Outras situações que necessitam maior atenção são: combinações de fármacos que causam efeito sedativo aditivo, que podem causar queda, confusão, pneumonias de aspiração, tonturas, apatia e incontinência; combinações de fármacos que produzem efeitos anticolinérgicos, como antipsicóticos, algumas preparações antiarrítmicas, alguns antidepressivos tricíclicos, alguns anti-histamínicos e alguns agentes antiparkinsonianos; todos os fármacos com um índice terapêutico estreito, como a teofilina, fenitoína ou digoxina, e todos os doentes idosos que recebem anticoagulantes cumarínicos (Routledge; Seymour, 1998).

Obter um controle total sobre todos os medicamentos de uma prescrição e suas possíveis interações pode parecer tecnicamente inviável. Assim, o profissional da saúde pode recorrer à literatura, preocupando-se com aqueles medicamentos estudados previamente, com maior potencial de desencadear interações medicamentosas e com aquelas que se mostram mais frequentes (Lima, 2003).

Conclusão

A incidência de potenciais interações medicamentosas em pacientes hospitalizados constitui um risco permanente, uma vez que estes são mais suscetíveis em razão do uso de polimedicamentos nesses locais. Os estudos encontrados na literatura mostram que muitas das potenciais interações farmacológicas têm importância relativa, com pequeno potencial lesivo para os pacientes. Sabe-se, contudo, que as interações farmacológicas podem ser responsáveis pelo aumento no tempo de internação hospitalar, acréscimo dos gastos em saúde, piora no quadro clínico e na qualidade de vida do paciente.

O emprego de programas informatizados e recursos bibliográficos parece ser uma forma efetiva de identificar e prevenir interações medicamentosas. Além disso, a inclusão do farmacêutico nas equipes multiprofissionais pode diminuir a ocorrência de interações não desejáveis na prática clínica, em virtude de seu conhecimento farmacológico, colaborando na orientação quanto à melhor forma de administração dos medicamentos.

Referências

- ADEPONLE, A. B. et al. Psychotropic drugs prescription at two regional psychiatric hospitals in northern Nigeria. *West African Journal of Medicine*, v. 27, n. 2, p. 106-110, 2008.
- ALCALÁ, M. et al. Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. *Rev. Farm. Hosp.*, v. 32, n. 5, p. 293-297, 2008.
- ÂSTRAND, B. et al. Detection of potential drug interactions – a model for a national pharmacy register. *Eur J Clin Pharmacol*, v. 62, p. 749-756, 2006.
- BACHMANN, K. A. et al. *Interações Medicamentosas*. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Manole, 2006.
- BOVIER, P. A.; DALLENBACH, M. F.; DESMEULES, J. Detecting drug interactions using personal digital assistants in an out-patient clinic. *Quarterly Journal of Medicine*. v. 100, p. 691-697, 2007.
- CAMARGO, A. L. et al. Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. *Revista Infarma*, v. 15, p. 9-10, 2003.
- CAMPIGOTTO, K. F. et al. Detecção de risco de interações entre fármacos antidepressivos e associados prescritos a pacientes adultos. *Rev. de Psiquiatria Clínica*, v. 35, n. 1, p. 1-5, 2008.
- CANTARELLI, M. G.; JUNIOR, M. G.; MARCOLIN, M. A. Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 31, n. 2, p. 70-81, 2004.
- CASTRO, C. G. S. O.; PEPE, V. L. E. A interação entre prescritores, dispensadores e pacientes: informação compartilhada como possível benefício terapêutico. *Caderno de Saúde Pública*, v. 16, n. 3, p. 815-822, 2000.

- CHADWICK, B.; EDWARDS, J. G.; WALLER, D. G. Potentially hazardous drug interactions with psychotropics. *Advance in Psychiatric Treatment.*, v. 11, n. 5, p. 440-449, 2005.
- CHUNG, M. C.; CORDEIRO, C. H. G.; SACRAMENTO, L. V. S. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 15, n. 3, p. 690-695, 2005.
- CRUZIOL-SOUZA, J. M.; THOMSON, J. C. A. Pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. *Clinics*, v. 61, n. 6, p. 515-520, 2006.
- FREITAS, O. et al. Acidentes com medicamentos: como minimizá-los? *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, v. 42, n. 4, p. 487-495, 2006.
- GOMES, M. J. M.; REIS, A. M. M. *Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar*. São Paulo: Atheneu, 2003.
- LADO, F. L. L. et al. Interacciones entre medicamentos prescritos al alta en un Servicio de Medicina Interna. *Anales de Medicina Interna*, v. 22, n. 2, p. 69-75, 2005.
- LAFITTA, O. C. et al. Reacciones Adversas e Interacciones Medicamentosas en el tratamiento de las enfermedades respiratorias agudas. *Revista Cubana de Farmácia*, v. 34, n. 3, p. 164-169, 2000.
- LIMA, R. D. *Manual de farmacologia clínica, terapêutica e toxicologia*. Rio de Janeiro: Medsi, 2003. Vol. 1.
- LIMA, R. E. F. *Interações medicamentosas potenciais em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Universitário do Ceará*. 142 p. 2007. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Ribeirão Preto, 2007.
- MAGALHÃES, S. M. S.; MOURA, C. S.; RIBEIRO, A. Q. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições médicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (Brasil). *Lat. Am. J. Pharm.*, v. 26, n. 4, p. 596-601, 2007.
- RADOSEVIC, N.; GANTUMUR, M.; VLAHOVIC-PALCEVSKI, V. Potentially inappropriate prescribing to hospitalize patients. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*.v. 17, n. 7, p. 733-737, 2008.
- ROUTLEDGE, P. A.; SEYMOUR, R. M. Important Drug-Drug Interactions in the Elderly. *Drugs & Aging.*, v. 12, n. 6, p. 485-94, 1998.
- SECOLI, S. R. Drugs interactions: fundamental aspects for clinical practice nursing. *Rev. Esc. USP*, v. 35, n. 1, p. 28-34, 2001.
- TATRO, S. D. *Drugs Interaction Facts: the authority on drug interaction*. St Louis, Missouri: Facts & Comparison, 2008. 1.889p.
- TEIXEIRA, C. C.; WANNMACHER, L. Interações medicamentosas. In: FUCHS, D. D.; WANNMACHER, L. *Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 48-51.
- WILTINK, E. H. Medication control in hospitals: a practical approach to the problem of drug-drug interactions. *Pharm World Sci*, v. 20, n. 4, p. 173-177, 1998.