

Evidências de Interações Medicamentosas para Aprazamento de Fármacos por Enfermeiros

Evidence of Drugs Interactions for Medication Scheduling by Nurses

Luis Rafael Leite Sampaio^{*a}; Vithória Régia Texeira Rodrigues^a; Emanuel Messias Silva Feitosa^a; Valeska Edith Lucas Leal^a; Luciana Maria Oliveira de Sousa^b; Francisco Maurício Sales Cysne Filho^c; Jamily Cunha de Almeida Cysne^c; Débora Valente da Silva^d

^aUniversidade Regional do Cariri. CE, Brasil.

^bUniversidade de Fortaleza. CE, Brasil.

^cUniversidade Federal do Ceará. CE, Brasil.

^dUnidade de Terapia Renal - Instituto do Rim. CE, Brasil.

*E-mail: rafael.sampaio@urca.br

Resumo

A interação medicamentosa ocorre quando dois ou mais medicamentos alteram a efetividade ou toxicidade de uma ou de ambos. Em algumas interações, o efeito dos medicamentos pode ser exacerbado, o que pode resultar em efeitos adversos indesejáveis, ou suprimir, o que leva à perda da efetividade terapêutica. Na prática clínica, os resultados são graves, visto que impactam na saúde dos pacientes, aumentam a morbidade e mortalidade e o prolongamento da hospitalização, além de elevarem os custos do sistema público de saúde. Diante do exposto, objetivou-se identificar na literatura evidências das principais interações medicamentosas entre os fármacos presentes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, a fim de auxiliar na atividade de aprazamento de fármacos por enfermeiros. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Realizada no período de fevereiro a março de 2020, utilizando a base de dados PubMed e SciELO. O nível de evidência científica dos artigos foi determinado de acordo com o tipo de estudo, seguindo a classificação proposta pelo Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford. As classificações de severidade das interações medicamentosas foram feitas com base no sistema Micromedex®. Após o cruzamento dos descritores, foram encontrados 72 artigos, dos quais, 42 atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos. Neste presente artigo foram encontradas diversas interações entre as classes farmacológicas contempladas, sendo essas: corticosteroides, gastroprotetores, hipoglicemiantes, psicofármacos, anti-hipertensivos, analgésicos, anticoagulantes e anti-inflamatórios não esteroides.

Palavras-chave: Interações de Medicamentos. Reação Adversa Relacionada a Medicamentos. Enfermagem. Medicamentos Essenciais.

Abstract

Drug interaction occurs when two or more medications have altered the effectiveness or the toxicity of one or both. In some interactions, the medications effect may be exacerbated, which may result in undesirable adverse effects, or suppress, which leads to loss of therapeutic effectiveness. In clinical practice, the results are serious, as they impact on the patient's health, increase morbidity and mortality and prolong hospitalization, in addition to raising the costs of the public health system. In view of the above, the objective was to identify in the literature evidence of the main drug interactions among drugs present in the National List of Essential Medicines, in order to assist in the drugs scheduling by nurses. This is an integrative literature review, held in the period from February to March of 2020, using the PubMed and SciELO database. The level of the articles scientific evidence was determined according to the type of study, following the classification proposed by the Center for Evidence-Based Medicine in Oxford. The severity classifications of drug interactions were made based on the Micromedex® system. After the descriptors cross-referencing, 72 articles were found and among these 42 met the criteria established. In this article several interactions were found among the pharmacological classes contemplated, namely: corticosteroids, gastroprotective agents, hypoglycemic agents, psychoactive drugs, antihypertensives, analgesics, anticoagulants and non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Keywords: Drugs Interactions. Drug-Related Adverse Reaction. Nursing. Essential Medicines.

1 Introdução

O tratamento medicamentoso é um importante instrumento na cura de doenças, no combate e alívio da dor, assim como nas demais sintomatologias. Porém, juntamente com esta modalidade terapêutica se percebe, ao longo dos anos, complicações associadas a erros de administração e reações ocasionadas pelo aprazamento inadequado dos medicamentos (SILVA; SANTANA, 2018).

Aprazamento de medicamentos é uma atividade privativa do enfermeiro e está regulamentada pela Lei nº 7.498/86, através do Decreto nº 94.406/87. Ainda, na mesma regulamentação, no artigo 8, inciso I, cita-se que

incube exclusivamente ao enfermeiro a organização, o planejamento, a coordenação, a execução e a avaliação dos serviços da assistência de enfermagem e, ainda, os cuidados de enfermagem de maior complexidade técnica e que exijam conhecimentos científicos adequados e capacidade de tomar decisões imediatas (BRASÍLIA, 1986).

Frente à diversidade de medicamentos associados na terapêutica farmacológica, o conhecimento da ação dos fármacos, das possíveis reações adversas e das interações medicamentosas são indispensáveis para um aprazamento efetivo (ETELVINO *et al.*, 2020), a fim de garantir a segurança do paciente (SILVA; SANTANA, 2018).

Define-se interação medicamentosa como uma interação

entre dois medicamentos de forma a alterar a efetividade ou toxicidade de uma ou ambas. Desse modo, o efeito dos medicamentos pode ser exacerbado, resultando em efeitos adversos indesejáveis, ou suprimido, ocasionando perda da efetividade terapêutica (OSHIKOYA *et al.*, 2016).

As interações medicamentosas podem ocorrer em nível farmacocinético, quando acontecem durante a absorção, a distribuição, a metabolização ou a excreção do medicamento, alterando seus níveis plasmáticos, ou em nível farmacodinâmico, quando se sucedem efeitos sinérgicos ou antagônicos entre dois ou mais fármacos administrados concomitantemente no sítio da atividade biológica (OSHIKOYA *et al.*, 2016; BRASIL, 2012; SHARMA; CHHETRI; ALAM, 2014).

Os resultados das interações medicamentosas na prática clínica são graves, impactando não só na saúde dos pacientes, aumentando a morbidade e a mortalidade e prolongando o tempo de hospitalização, mas também elevando assim os custos do sistema público de saúde. Entre 1% e 21% dos efeitos adversos relacionados às admissões hospitalares são ocasionados por interações entre medicamentos (MARTHA *et al.*, 2015).

Com o avançar do desenvolvimento e introdução de novos fármacos, as possibilidades de interação entre os medicamentos na prática clínica, principalmente, em casos complexos de pacientes que fazem uso da polifarmácia, eleva-se consideravelmente, aumentando assim os riscos inertes às inúmeras e diferentes possibilidades de combinações na farmacoterapia (MARTHA *et al.*, 2015; SILVA; SANTANA, 2018; OSHIKOYA *et al.*, 2016).

Diante do exposto, objetivou-se identificar na literatura evidências das principais interações medicamentosas entre os fármacos presentes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) de 2018 (BRASIL, 2018), a fim de auxiliar na atividade de aprazamento de fármacos por enfermeiros.

2 Desenvolvimento

2.1 Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, um método que objetiva sintetizar resultados obtidos de estudos de específico tema ou questão de forma sistemática, ordenada e abrangente através de seis etapas: identificação do tema da pesquisa, definição dos critérios de inclusão, seleção de estudos que compuseram a amostra, análise dos resultados dos artigos, interpretação dos resultados e síntese da revisão, possibilitando uma análise crítica dos resultados (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

A seguinte questão norteadora foi estabelecida para guiar esta revisão: “quais as principais evidências acerca da interação medicamentosa na prática de enfermagem clínica?”.

A pesquisa ocorreu no período de fevereiro a março de 2020, utilizando a base de dados *US National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), baseada no seguinte

descriptor de Ciências da Saúde (DECs): “drug incompatibility”. Como recurso para busca se utilizou o descriptor “*drug incompatibility*” associado ao nome de cada medicamento presente na RENAME de 2018 (BRASIL, 2018), ambos na língua inglesa. Vale destacar que a busca também foi realizada no Banco de Dados em Enfermagem – Bibliografia Brasileira (BDENF) não sendo obtidos resultados satisfatórios.

Os critérios de inclusão adotados para a escolha dos artigos da amostra foram: artigos relacionados à temática proposta e que apresentassem interações medicamentosas entre fármacos presentes na RENAME; que foram indexados na base de dados PubMed; publicados entre 2010 e 2020; em inglês; e eletronicamente disponíveis na íntegra. Estudos de caso, relatos de experiência, editoriais, cartas aos editores, trabalhos publicados em anais de eventos, documentos de reflexão e publicações duplicadas foram excluídos.

Foi realizada a avaliação dos estudos na seguinte ordem: I. Títulos dos estudos; II. Resumo dos estudos selecionados na fase anterior; e III. Leitura completa dos textos selecionados em ambas as etapas. A seleção dos estudos foi realizada por pares, e quando houve divergência entre os avaliadores, um terceiro avaliador foi consultado.

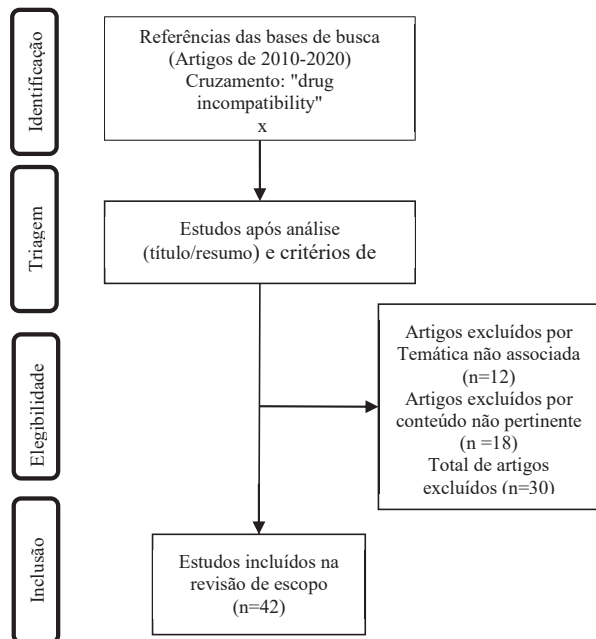
O nível de evidência científica dos artigos foi determinado de acordo com o tipo de estudo, seguindo a classificação proposta pelo Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford (OXFORD, 2011).

A classificação das interações medicamentosas foram feitas com base no sistema Micromedex® (IBM CORPORATION, 2020), que classifica as interações quanto ao seu grau de severidade em: contraindicada, quando os medicamentos são contraindicados para uso concomitante; importante, quando a interação pode representar perigo à vida e/ou requerer intervenção médica para diminuir ou evitar efeitos adversos graves; moderada, quando a interação pode resultar em exacerbação do problema de saúde do paciente e/ou requerer uma alteração no tratamento; secundária, a interação resultaria em efeitos clínicos limitados. As manifestações podem incluir um aumento na frequência ou gravidade dos efeitos colaterais, mas geralmente não requerem uma alteração importante no tratamento; e desconhecida, quando a interação não é documentada na literatura.

2.2 Resultados e Discussão

Após o cruzamento dos descritores foram encontrados 72 artigos e entre estes 42 atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos. A análise e síntese dos dados foram realizadas após minuciosa leitura dos artigos. Os dados extraídos foram transcritos para um instrumento específico, sendo classificados no primeiro momento com as seguintes categorias: título, ano, periódico, delineamento e nível de evidência e, no segundo momento, quanto ao grupo farmacológico, fonte, nome do medicamento, interação, justificativa e a severidade da interação. Estes foram organizados em uma planilha no programa Microsoft Excel 2016.

Figura 1 - Fluxograma - Pesquisa nas bases de dados PubMed e SciELO no período de fevereiro a março de 2020. Crato-CE, 2020



Fonte: os autores.

No Quadro 1 se encontra descrita a caracterização da amostra dos artigos selecionados. Quanto ao ano de publicação foram encontrados que 2,40% (1) foram publicados em 2010, 21,42% (9) dos artigos foram publicados em 2012, enquanto em 2013 (8) e 2014 (8) representaram, juntos, 38,10% da amostra, e por fim, no ano de 2015 tiveram 21,42% (9) e 2016 (7) e com uma porcentagem de 16,66%. Com relação ao nível de evidência se observou que 30,95% (13) dos artigos da amostra foram estudos pré-clínicos com nível de evidência 5 e 69,05 % (29) da amostra com nível de evidência 1 e 2.

Quadro 1 - Amostra dos artigos selecionados relacionados à temática, entre 2010 e 2020

| Título | Ano | Periódico | Delineamento | Nível de Evidência |
|---|------|--|--|--------------------|
| Assessment of drug-drug interactions in hypertensive patients at a superspeciality hospital | 2015 | Avicenna Journal of Medicine | Estudo observacional prospectivo | 2 |
| Drug-Drug Interaction Associated with Mold-Active Triazoles among Hospitalized Patients | 2016 | Antimicrobial Agents and Chemotherapy | Estudo de Coorte | 2 |
| Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs | 2016 | Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism | Estudo Fisiológico | 5 |
| Metformin With Either Histamine H2-Receptor Antagonists or Proton Pump Inhibitors: A Polypharmacy Recipe for Neuropathy via Vitamin B12 Depletion | 2015 | Clinical Diabetes | Revisão Sistemática | 1 |
| Clinically significant drug–drug interactions involving opioid analgesics used for pain treatment in patients with cancer: a systematic review | 2015 | Drug Design, Development and Therapy | Revisão Sistemática | 1 |
| Tramadol Extended-Release for the Management of Pain due to Osteoarthritis | 2013 | Open Access Library Journal | Revisão Sistemática | 1 |
| Warfarin-Drug Interactions: An Emphasis on Influence of Polypharmacy and High Doses of Amoxicillin/Clavulanate | 2016 | The Journal of Clinical Pharmacology | Estudo observacional transversal prospectivo | 2 |
| Synergy of Omeprazole and Praziquantel In Vitro Treatment against Schistosoma mansoni Adult Worms | 2015 | PLOS Neglected Tropical Diseases | Estudo em Animais | 5 |
| Antagonism of Fluconazole and a Proton Pump Inhibitor against <i>Candida albicans</i> | 2015 | Antimicrobial Agents and Chemotherapy | Estudo de Coorte | 2 |
| Impact of Proton Pump Inhibitor Therapy on the Efficacy of Clopidogrel in the CAPRIE and CREDO Trials | 2012 | Journal of the American Heart Association | Estudo de Coorte | 2 |
| Interaction of Ethambutol with Human Organic Cation Transporters of the SLC22 Family Indicates Potential for Drug-Drug Interactions during Antituberculosis Therapy | 2013 | Antimicrobial Agents and Chemotherapy | Estudo Fisiológico | 5 |
| Mechanism-Based Pharmacokinetic Modeling to Evaluate Transporter-Enzyme Interplay in Drug Interactions and Pharmacogenetics of Glyburide | 2014 | The AAPS Journal | Estudo Fisiológico | 5 |

| Título | Ano | Periódico | Delineamento | Nível de Evidência |
|---|------------|--|--------------------------------------|---------------------------|
| Semi-mechanistic physiologically-based pharmacokinetic modeling of clinical glibenclamide pharmacokinetics and drug-drug-interactions | 2013 | European Journal of Pharmaceutical Sciences | Estudo Fisiológico | 5 |
| Synergistic interaction between metformin and sulfonyleureas on diclofenac-induced antinociception measured using the formalin test in rats | 2013 | Pain Res. Manag. | Estudo em Animais | 5 |
| Association between Insulin Monotherapy versus Insulin plus Metformin and the Risk of All-Cause Mortality and Other Serious Outcomes: A Retrospective Cohort Study | 2016 | PLOS ONE | Estudo de Coorte | 2 |
| Mechanisms of tramadol-related neurotoxicity in the rat: Does diazepam/tramadol combination play a worsening role in overdose? | 2016 | Toxicology and Applied Pharmacology | Estudo em Animais | 5 |
| Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors: An Update | 2014 | Drug Safety | Revisão Sistemática | 1 |
| Interaction between anti-Alzheimer and antipsychotic drugs in modulating extrapyramidal motor disorders in mice | 2015 | Journal of Pharmacological Sciences | Estudo em Animais | 5 |
| Enhancement of antibiotic activity by efflux inhibitors against multidrug resistant Mycobacterium tuberculosis clinical isolates from Brazil | 2015 | Frontiers in Microbiology | Estudo Fisiológico | 5 |
| Hemodynamic Changes by Drug Interaction of Adrenaline With Chlorpromazine | 2014 | Anesth Prog | Estudo em Animais | 5 |
| Survey of methadone-drug interactions among patients of methadone maintenance treatment program in Taiwan | 2012 | Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy | Estudo de Coorte | 2 |
| Effect of CYP3A5 Genotypes on the Pharmacokinetics of Carbamazepine when used as Monotherapy or Co-Administered with Phenytoin, Phenobarbital or Valproic Acid in Thai Patients | 2013 | J Pharm Sci | Estudo Fisiológico | 5 |
| Sildenafil, a phosphodiesterase type 5 inhibitor, enhances the antidepressant activity of amitriptyline but not desipramine, in the forced swim test in mice | 2012 | Journal of Neural Transmission | Estudo em Animais | 5 |
| Potential drug-drug interaction in Mexican patients with schizophrenia | 2016 | International Journal of Psychiatry in Clinical Practice | Estudo retrospectivo e Transversal | 2 |
| Review of pharmacological interactions of oral anticancer drugs provided at pharmacy department | 2014 | Farmacia Hospitalaria | Revisão da literatura | 1 |
| Trimethoprim-sulfamethoxazole and risk of sudden death among patients taking spironolactone | 2015 | Medical Knowledge that Matters | Estudo caso-controle | 2 |
| The safety and tolerability of spironolactone in patients with mild to moderate chronic kidney disease | 2012 | British Journal of Clinical Pharmacology | Estudo clínico randomizado | 2 |
| Potential Drug-Drug Interactions in Prescriptions to Patients over 45 Years of Age in Primary Care, Southern Brazil | 2012 | PLOS One Tenth Anniversary | Estudo clínico randomizado | 2 |
| Influence of losartan on the hypoglycemic activity of glimepiride in normal and diabetic rats | 2013 | Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism | Estudo em animais | 5 |
| A Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Model of Simvastatin and Verapamil in Humans | 2014 | Conferência internacional anual da IEEE Engineering in medicine and biology society. | Estudo cruzado trifásico, duplo-cego | 1 |
| Impact of physical incompatibility on drug mass flow rates: example of furosemide-midazolam incompatibility | 2012 | Intensive Care medicina | Ensaio Clínico | 2 |
| Incompatibility of esmolol hydrochloride and furosemide in a central venous access port | 2014 | American Journal of Health-System Pharmacy | Ensaio Clínico | 2 |
| Median effective dose (ED ₅₀) of paracetamol and morphine for postoperative pain - a study of interaction | 2014 | British Journal of Anaesthesia | Estudo clínico randomizado | 2 |

| Título | Ano | Periódico | Delineamento | Nível de Evidência |
|--|------|---|--|--------------------|
| Does concomitant use of paracetamol potentiate the gastroduodenal mucosal injury associated with aspirin? A prospective, randomised, pilot study | 2012 | Alimentary Pharmacology and Therapeutics | Estudo clínico randomizado prospectivo | 2 |
| Paracetamol and simvastatin: a potential interaction resulting in hepatotoxicity | 2012 | Medicina | Estudo observacional prospectivo | 2 |
| Impairment of aspirin antiplatelet effects by non-opioid analgesic medication | 2015 | World Journal of Cardiology | Revisão da literatura | 1 |
| Acute kidney injury caused by tenofovir disoproxil fumarate and diclofenac co-administration | 2013 | HIV Medicine | Estudo retrospectivo | 2 |
| Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial | 2014 | Journal of the American College of Cardiology | Estudo clínico randomizado | 2 |
| Pharmacodynamic effects of concomitant versus staggered clopidogrel and omeprazole intake: results of a prospective randomized crossover study | 2010 | Circ Cardiovasc Interv | Estudo clínico randomizado prospectivo | 2 |
| Influence of coadministration of antithrombotic medicines, warfarin, and NSAIDs on heparin safety: data from a prospective observational study | 2013 | Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy | Estudo observacional prospectivo | 2 |
| Incompatibilities of lornoxicam with 4 antiemetic medications in polyolefin bags during simulated intravenous administration | 2016 | Medicine | Ensaio Clínico / Estudo Experimental | 2 |

Fonte: dados da pesquisa.

O Quadro 2 contempla as classes farmacológicas, os medicamentos, as interações e suas respectivas justificativas. Após a análise dos artigos foram encontradas 59 interações medicamentosas, destas 20,35% (12) envolviam o grupo dos

hipoglicemiantes, 23,73% (14) psicofármacos, 16,95% (10) gastroprotetores, 10,16% (6) analgésicos, 13,55% (8) anti-hipertensivos, 3,38% (2) corticoides, 5,10% (3) anticoagulantes e 6,78 (4) anti-inflamatórios não esteroidais (AINES).

Quadro 2 - Mostra dos artigos dos grupos farmacológicos

| Corticoides | | | |
|-------------------------|-------------------|---|-------------------------|
| Medicamento | Interação | Justificativa | Severidade da Interação |
| Hidrocortisona | Hidroclorotiazida | Diminuição dos níveis séricos de potássio | Moderada |
| Prednisona | Triazólicos | Alteração da farmacocinética (absorção, distribuição, metabolização e excreção) da prednisona | Desconhecida |
| Gastroprotetores | | | |
| Medicamento | Interação | Justificativa | Severidade da Interação |
| Ranitidina | Metformina | Acidose láctica | Desconhecida |
| | Morfina | Afeta a glucuronidação da morfina | Desconhecida |
| | Metformina | Depleção da vitamina B12 | Desconhecida |
| | Tramadol | Quando administrados juntos, inibem a enzima CYP2D6 | Importante |
| | Varfarina | Aumento da resposta da varfarina | Moderada |
| Omeprazol | Praziquantel | Quando administrados juntos, aumentam a lise de parasitos | Desconhecida |
| | Metotrexato | Omeprazol leva à uma toxicidade de metotrexato | Importante |
| | Fluconazol | Antagonismo do omeprazol ao fluconazol | Moderada |
| | Clopidogrel | Omeprazol pode interferir na efetividade do clopidogrel | Importante |
| | Varfarina | Aumento da resposta da varfarina | Moderada |
| Hipoglicemiantes | | | |
| Medicamento | Interação | Justificativa | Severidade da Interação |
| Metformina | Etambutol | Alteração na farmacocinética da metformina | Desconhecida |
| | Cimetidina | Afeta excreção da metformina | Desconhecida |
| | Cefalexina | Afeta excreção da metformina | Desconhecida |
| | Anticolinérgicos | Elevação da absorção da metformina | Desconhecida |

| | | | |
|---------------------------|---|--|--------------------------------|
| Glibenclamida | Rifampicina | Diminuição da concentração sérica de glibenclamida | Desconhecida |
| | Claritromicina | Aumento dos níveis séricos da glibenclamida | Moderada |
| | Metformina | Sinergismo | Desconhecida |
| Medicamento | Interação | Justificativa | Severidade da Interação |
| Insulina NPH | Metformina | Redução do risco de mortalidade e de problemas cardíacos | Moderada |
| Insulina | Ácido acetilsalicílico, Atenolol, Metoprolol. | O uso concomitante da Insulina com qualquer um desses três medicamentos causa hipoglicemia | Moderada |
| | Ofloxacino | O uso concomitante da Insulina com o ofloxacino causa hiperglicemia | Importante |
| Psicofármacos | | | |
| Medicamento | Interação | Justificativa | Severidade da Interação |
| Diazepam | Tramadol | Aumento da sedação e depressão respiratória | Importante |
| | Omeprazol e Esomeprazol | Aumento da concentração sérica do diazepam | Moderada |
| Haloperidol | Donepezila | Potencialização da bradicinesia | Importante |
| | Galantamina | Potencialização da bradicinesia | Desconhecida |
| | Biperideno | Efeitos colinérgicos | Desconhecida |
| Clorpromazina | Isoniazida, Rifampicina e Amicacina | Aumento da atividade antimicrobiana | Desconhecida |
| | Adrenalina | Hipotensão e taquicardia | Moderada |
| | Metadona | Depressão do sistema nervoso central e respiratória | Importante |
| Amitriptilina | Sildenafila | Potencialização da atividade anti-depressiva da amitriptilina | Desconhecida |
| Fenobarbital | Carbamazepina | Redução dos níveis séricos de carbamazepina | Moderada |
| Clonazepam | Biperideno | Depressão do sistema nervoso central | Desconhecida |
| Anti-hipertensivos | | | |
| Medicamento | Interação | Justificativa | Severidade da Interação |
| Atenolol | Digoxina | Hipercalemia | Moderado |
| Espironolactona | Trimetoprim-sulfametoxazol | Hipercalemia e morte associada | Importante |
| | Abiterona | Resistência clínica à abiterona | Desconhecida |
| | Captopril | Hipercalemia | Importante |
| Losartana | Glimepirida | Potencializa o efeito hipoglicemiante da glimepirida | Desconhecida |
| Furosemida | Midazolam | Formação de partículas visíveis por conta de uma reação ácido-base, causando perda de 10 a 15% dos medicamentos administradas | Desconhecida |
| | Cloridrato de Esmolol | Formação de partículas brancas que ocluíram o sistema do acesso venoso central | Desconhecida |
| Verapamil | Sinvastatina | Aumento das concentrações de sinvastatina no plasma, culminando no maior risco da ocorrência da rabdomiólise, que é um efeito adverso do medicamento | Importante |
| Analgésicos | | | |
| Medicamento | Interação | Justificativa | Severidade da Interação |
| Paracetamol | Morfina | O paracetamol age como poupador da morfina produzindo efeito aditivo | Desconhecida |
| | Sinvastatina | Hepatotoxicidade | Desconhecida |
| | Dipirona | Aumento de erosões e úlceras gastroduodenais | Desconhecida |
| Dipirona | AAS | Inibição do efeito antiplaquetário do AAS | Importante |
| Diclofenaco | Tenofovir | Nefrotoxicidade | Importante |
| Morfina | Clopidogrel | Retarda a absorção de clopidogrel | Importante |
| Anticoagulantes | | | |
| Medicamento | Interação | Justificativa | Severidade da Interação |
| Heparina | Varfarina e aspirina | Potencializa o risco de eventos adversos diante da coadministração com a aspirina e um maior risco calculado quando administrado em conjunto com a varfarina | Moderada Importante |
| Clopidogrel | Omeprazol | Redução dos efeitos antiplaquetários induzidos pelo clopidogrel | Importante |
| AINES | | | |
| Medicamento | Interação | Justificativa | Severidade da Interação |

| | | | |
|------------|---|--|--------------|
| Lornoxicam | Droperidol, Ondasentrona, Granisetrona e Tropisetrona | (BEZABEH <i>et al.</i> , 2012). Em um estudo realizado por May e Schindler (2016), o uso de metformina pode provocar o aumento de acidose láctica, mas pouco se sabe sobre o mecanismo deste evento, porém se deve ter cautela ao administrar concomitantemente com a ranitidina, visto que estes fármacos são eliminados por via renal e a ranitidina inibe os transportadores OCT2, MATE1 e MATE2K, dificultado assim a excreção da metformina. Ainda sobre a associação de ranitidina e a metformina, quando administradas juntamente, podem causar depleção de vitamina B12 (ZDILLA, 2015). | Desconhecida |
|------------|---|--|--------------|

Fonte: dados da pesquisa.

Os corticoides apontados pela literatura foram: hidrocortisona e prednisona. Os gastroprotetores foram: omeprazol (IBP) e ranitidina (anti-histamínico). Os hipoglicemiantes foram: metformina, glibenclâmida, insulina NPH e insulina regular. Os psicofármacos foram: diazepam, haldol, clorpromazina, amitriptilina, fenobarbital e Clonazepam. Os anti-hipertensivos foram: atenolol, espironolactona, losartana, furosemida e verapamil. Os analgésicos foram: paracetamol, dipirona, diclofenaco e morfina. Os anticoagulantes foram: heparina e clopidogrel. E os AINES foi: lornoxicam.

Quanto à classificação da severidade da interação, encontraram-se que 47,05% (24) das interações foram classificadas como desconhecidas, 29,42% (15) importantes e 23,53% (12) como moderada.

2.2.1 Glicocorticoides

Os corticoides são uma classe farmacológica com ampla utilização na prática clínica, pois possuem propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras (ANTONOW; MONTEIRO; ARAÚJO, 2016).

Segundo Martha *et al.* (2015), a hidrocortisona deve ser cuidadosamente administrada quando em concomitância com a hidroclorotiazida, pois esta associação pode diminuir os níveis de potássio no organismo. Assim, o enfermeiro ao realizar o aprazamento de uma prescrição que contenha a hidroclorotiazida e hidrocortisona, deve levar em consideração a possibilidade da potencial redução dos níveis de potássio no sangue do paciente. Portanto, a justificativa para esta interação pode ser explicada pela ação sinérgica entre os medicamentos, visto que a grande maioria dos casos de hipocalcemia são causados pela utilização de medicamentos, podendo gerar sérias complicações à saúde dos pacientes (VELTRI; MASON, 2015).

Para a prednisona, os triazólicos, como fluconazol, itraconazol, entre outros, podem alterar a sua farmacocinética (absorção, distribuição, metabolização e excreção). Em um estudo a partir de um programa eletrônico contendo informações clínicas e laboratoriais de mais de 150 hospitais, os autores encontraram 363 interações entre a prednisona e os triazólicos, em que os pacientes tiveram alterações na farmacocinética da prednisona após utilizarem triazólicos (ANDES *et al.*, 2016).

2.2.2 Gastroprotetores

Os gastroprotetores podem ser divididos em inibidores da bomba de prótons (IBP) e em anti-histamínicos. Estes agentes terapêuticos são indicados para o tratamento de refluxo gastroesofágico, úlceras gástricas e erradicação da *H. pylori*

(BEZABEH *et al.*, 2012). Em um estudo realizado por May e Schindler (2016), o uso de metformina pode provocar o aumento de acidose láctica, mas pouco se sabe sobre o mecanismo deste evento, porém se deve ter cautela ao administrar concomitantemente com a ranitidina, visto que estes fármacos são eliminados por via renal e a ranitidina inibe os transportadores OCT2, MATE1 e MATE2K, dificultado assim a excreção da metformina. Ainda sobre a associação de ranitidina e a metformina, quando administradas juntamente, podem causar depleção de vitamina B12 (ZDILLA, 2015).

A interação entre omeprazol e metotrexato resultou na diminuição da depuração de metotrexato, levando a níveis séricos elevados de metotrexato e/ou seu metabólito hidroximetotrexato, possivelmente, promovendo uma toxicidade pelo metotrexato, tais como: toxicidade renal, eventos hematológicos, mucosite e mialgia (MAY; SCHINDLER, 2016).

A interação entre ranitidina e morfina, justificando que a glucuronidação da morfina é afetada pelo uso da ranitidina, diminuindo sua taxa de metabolização, podendo levar à sedação e depressão respiratória causados pela atividade aumentada da morfina (KOTLINSKA-LEMIESZEK; KLEPSTAD; HAUGEN, 2015). Da mesma forma, Angeletti *et al.* (2013) relata a inibição da enzima CYP2D6 pela ranitidina, enzima esta responsável pela metabolização do tramadol, diminuindo sua metabolização e podendo acarretar a potencialização dos seus efeitos.

Abdel-Aziz *et al.* (2015) encontraram que a interação entre varfarina e ranitidina ou varfarina e omeprazol, em que a ranitidina ou omeprazol podem aumentar o RNI para maior que 4, aumentando a ação da varfarina e, conseqüentemente, pode aumentar o risco de hemorragia no paciente, sendo um evento que deve ser evitado pelo enfermeiro.

Em estudo pré-clínico, com ratos infectados com *Schistosoma mansoni*, chegou-se à conclusão de que quando o praziquantel foi administrado junto ao omeprazol, a lise dos parasitos foi aumentada, acarretando na potencialização do efeito do praziquantel. Isto se deve ao efeito modificador da expressão gênica provocado pelo omeprazol no parasita, que potencializa a ação do praziquantel (ALMEIDA *et al.*, 2015).

Para os pacientes com *Candida albicans*, que faziam tratamento com fluconazol e foram submetidos ao uso de omeprazol concomitante ao tratamento, percebeu-se que o omeprazol antagoniza a ação do fluconazol, por meio da inibição do crescimento de *C. albicans* pelo fluconazol. Isto se explica pelo fato de que o citosol fúngico foi acidificado pelo omeprazol e alcalinizado por exposição ao fluconazol, dificultando a lise fúngica (LIU; KÖHLER, 2015).

Um delineamento clínico apontou que o omeprazol interfere na efetividade do clopidogrel, pois segundo uma análise retrospectiva, os pacientes, que faziam uso concomitante de ambos os medicamentos, tiveram a efetividade do clopidogrel diminuída (ALMEIDA *et al.*, 2015). O processo

de desprescrição deve ser cauteloso, com monitoramento médico do paciente para possíveis efeitos adversos de retirada do medicamento e recorrência dos sintomas (POTTER, 2016).

2.2.3 Hipoglicemiantes

Os pacientes com diabetes mellitus tipo 2, geralmente, apresentam comorbidades associadas e por este motivo podem fazer uso de outros medicamentos junto ao tratamento da doença. Sendo assim, torna-se necessário o conhecimento das possíveis interações com os medicamentos utilizados para o tratamento do diabetes mellitus (MAY; SCHINDLER, 2016) para que o enfermeiro possa apraziar corretamente o tratamento prescrito ao paciente.

Pan *et al.* (2013) demonstraram a inibição de transportadores de cátions orgânicos pelo etambutol, que quando administrado junto à metformina, um medicamento substrato destes transportadores, poderia alterar suas propriedades farmacocinéticas, como absorção, distribuição e excreção da metformina, resultando em diminuição de seus efeitos hipoglicemiantes.

Segundo May e Schindler (2016), existem interações entre metformina e cimetidina ou metformina e cefalexina, em que em ambos os casos há alteração da função renal, afetando a excreção da metformina, aumentando seus níveis plasmáticos, sendo necessário o monitoramento dos níveis glicêmicos e, se necessário, ajuste de dose. Os mesmos autores ainda encontraram interação entre a metformina e medicamentos anticolinérgicos, em que o uso concomitante desses medicamentos causa elevação da absorção da metformina, aumentando sua biodisponibilidade pela diminuição da motilidade gastrointestinal, fazendo-se também necessário o monitoramento dos níveis glicêmicos e, se necessário, ajuste de dose.

A glibenclamida é uma sulfonilureia de segunda-geração amplamente utilizada para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 (VARMA *et al.*, 2014). Na análise dos artigos, os autores Varma *et al.* (2014) relataram interação entre rifampicina e glibenclamida, pois sendo a rifampicina um indutor enzimático, a administração associada dos dois fármacos foi capaz de diminuir a concentração sérica de glibenclamida, o que poderia, dessa maneira, comprometer os resultados da terapia hipoglicemiante.

Já os autores Greupink *et al.* (2013) correlacionaram interação entre a claritromicina e a glibenclamida, em que a claritromicina, por inibir a CYP3A4, ocasiona o aumento dos níveis séricos da glibenclamida, podendo assim resultar em quadro de hipoglicemia, quando utilizadas em conjunto. Em outro estudo, Ortiz (2013) realizou uma pesquisa pré-clínica e observou que a glibenclamida associada à metformina resultavam em sinergismo durante o tratamento de ratos diabéticos. Dada a possibilidade desta sinergia acontecer também em humanos se torna necessário o monitoramento dos pacientes, a fim de assegurar o não aparecimento de efeitos potencializados.

Quanto à insulina, quase todos os portadores de diabetes mellitus a usam como monoterapia, porém, ainda existem casos em que são manuseados com a utilização de politerapia farmacológica, como no caso dos autores Holden, Jenkins-Jones e Currie (2016), que encontraram uma interação benéfica entre a insulina NPH e a metformina, em que em um estudo retrospectivo de coorte, pacientes que faziam tratamento desta associação tiveram redução do risco de mortalidade e redução de problemas cardíacos em comparação com pessoas em monoterapia. Já segundo Sivva *et al.* (2015), pacientes que fazem uso de insulina associada ao ácido acetilsalicílico (AAS), atenolol ou metoprolol podem desenvolver hipoglicemia, enquanto os pacientes que associam insulina ao ofloxacino podem desenvolver hiperglicemia.

2.2.4 Psicofármacos

Os psicofármacos são medicamentos que agem no sistema nervoso central, gerando alteração cognitiva, de humor e comportamental, reduzindo sintomas físicos e comportamentais referentes aos transtornos psíquicos (MAFTUM, 2015).

Lagard *et al.* (2016), em estudo com animais, encontraram em seus resultados interação entre diazepam e tramadol, no qual a combinação entre os dois medicamentos aumentou significativamente a sedação e a depressão respiratória, sendo esta uma combinação perigosa que deve ser realizada com cautela. Wedemeyer e Blume (2014) relataram que o omeprazol e o esomeprazol aumentam a concentração sérica do diazepam através da redução da eliminação do diazepam por diminuição do clearance renal.

Shimizu *et al.* (2015) constataram interação entre as associações donepezila e haloperidol ou galantamina e haloperidol, pois os dois medicamentos utilizadas para a doença de Alzheimer, donepezila e galantamina, foram capazes de potencializar a bradicinesia induzida pelo haloperidol em seu estudo realizado em animais, o que sugere atenção elevada no manejo de pacientes, que fazem uso desta combinação medicamentosa dado seu impacto nas funções motoras.

Observou-se um aumento do efeito da ação antimicrobiana ao se utilizar a clorpromazina concomitante aos antimicrobianos para tuberculose, como isoniazida, rifampicina e amicacina. Este efeito ocorre através inibição de sistemas de efluxo em microbactérias, um mecanismo de resistência a antimicrobianos, pela clorpromazina (COELHO *et al.*, 2015).

Outra interação envolvendo a clorpromazina foi encontrada em estudo com ratos, em que a sua administração com adrenalina foi capaz de causar hipotensão e taquicardia quando em doses mais elevadas de adrenalina, o que não aconteceu quando utilizada em menores doses (HIGUCHI *et al.*, 2014).

Ainda sobre a clorpromazina, Lee *et al.* (2012), em um estudo clínico, encontraram interação desta com a metadona,

em que a combinação dos dois medicamentos demonstrou ser capaz de causar depressão do sistema nervoso central e respiratória.

Panomvana, Traiyawong e Towanabut (2013) afirmam que há interação entre fenobarbital e a carbamazepina, em que a combinação dos dois fármacos resulta em um aumento na depuração da carbamazepina, reduzindo seus níveis séricos. Isto acontece em função da ação indutora enzimática proporcionada pelo fenobarbital.

Na análise dos artigos, Socała *et al.* (2012) encontraram interação entre a amitriptilina e a sildenafil, em que a sildenafil aumenta a atividade anti-depressiva da amitriptilina, graças a sua também capacidade anti-depressiva por diferentes mecanismos, aumentando a transmissão colinérgica. Portanto, pode ser necessário um ajuste de dose, visto a possibilidade de aumento da potência da amitriptilina.

Ocaña-zurita *et al.* (2016), em seu estudo, conduzido com pacientes de uma clínica psiquiátrica no México, constatou que a maioria dos pacientes, que fazia uso de pelo menos dois medicamentos para tratar os episódios de esquizofrenia, apresentava interações medicamentosas importantes e graves, como por exemplo as que são representadas após a combinação de dois pares de fármacos, sendo estes o Haloperidol-biperideno e clonazepam-biperideno, em que essas combinações revelam potenciais efeitos colinérgicos e depressão do sistema nervoso central (SNC), respectivamente.

2.2.5 Anti-hipertensivos

Na hipertensão, a politerapia medicamentosa é frequente e requer atenção, levando em consideração as características dos fármacos e do indivíduo. Sendo assim, o enfermeiro na prática clínica, como responsável pelo aprazamento e administração dos medicamentos, deve ter conhecimento acerca dos fármacos empregados na terapia, evitando associações indevidas. Diante da administração de dois ou mais anti-hipertensivos deve realizar cuidados como a monitorização da pressão arterial, ficar atento ao sinergismo, a hipotensão severa e as reações adversas (CUNHA; LOPES; LEITE, 2010).

Sivva *et al.* (2015) através de um estudo observacional prospectivo, realizado entre 227 pacientes, apontaram a hipercalemia como interação entre o atenolol (beta bloqueador) e a digoxina (digitálico utilizado para o tratamento da insuficiência cardíaca). Os autores associam uma maior frequência deste evento à idade, ao gênero (mais frequente em homens), tempo de hospitalização e a polifarmácia.

A espirolactona (diurético poupador de potássio) foi o anti-hipertensivo mais frequente, apresentando três interações. Sanchez e Arco (2014), através de um estudo literário, relataram a interação entre a espirolactona e a abiterona (fármaco anticancerígeno). Tal associação ocasiona uma ativação dos receptores androgênicos mutantes e mascarando o mesmo e ocasionando uma resistência clínica à abiterona.

Em um estudo populacional se observou que pacientes

com idade a partir de 66 anos com insuficiência cardíaca e espirolactona presente na prescrição, apresentaram um aumento duas vezes maior de internações por hipercalemia e mortalidade associada, quando utilizada concomitantemente aos Trimetoprim-sulfametoxazol (ANTONIOU *et al.*, 2015). O aumento do nível sérico de potássio também é relatado nos estudos de Edwards *et al.* (2012) e Teixeira *et al.* (2012), quando a espirolactona é administrada associada à fármacos da classe dos IECA, tal qual o captopril.

Em estudo experimental se observou uma interação farmacodinâmica em ratos diabéticos em uso de glicemipirida (hipoglicemiante oral) após a administração de um pré-tratamento crônico com losartana (anti-hipertensivo antagonista dos receptores da angiotensina), que resulta no aumento da sensibilidade à insulina otimizando a homeostase desta (MURTHY; KOMMINENI; MAYUREN, 2013).

Methaneethorn *et al.* (2014), em um estudo cruzado trifásico e duplo cego, constataram uma interação farmacocinética entre Verapamil (bloqueador dos canais de cálcio) e Sinvastatina (estatina utilizada em dislipidemias), em que a utilização concomitante desses fármacos pode aumentar os níveis da concentração da Sinvastatina no plasma, gerando um maior risco de Rabdomiólise, que é uma reação adversa ao medicamento.

A incompatibilidade entre Furosemida (diurético de alça) e Midazolam (benzodiazepínico) também foi constatada em um estudo *in vitro*, em que essa interação resultou na formação de partículas visíveis e/ou subvisíveis quando administradas simultaneamente para um paciente, sendo essa incompatibilidade decorrente de uma reação ácido-base, levando a uma perda estimada em 10 a 15% do medicamento administrado e gerando, conseqüentemente, um baixo efeito (FOINARD *et al.*, 2012).

No estudo de Zhao e Sun (2014), o mesmo constatou que houve incompatibilidade na administração de furosemida e cloridrato de esmolol (indicado para o controle rápido da frequência ventricular em paciente com fibrilação atrial ou “flutter” atrial) em uma porta de acesso venoso central, pois imediatamente após a administração houve a formação de partículas de cor branca na porta de saída do cateter, sendo que o sistema não foi ocluído durante todo o estudo. Essas duas medicações são comumente utilizadas em pacientes com problemas cardíacos. Portanto, essa reação adversa relacionada a medicamentos injetáveis é de particular importância.

2.2.6 Analgésicos

Quanto aos analgésicos, para que sua ação seja efetiva é necessário que o enfermeiro conheça as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do medicamento proporcionando a segurança do paciente. Considerar as alterações clínicas e as medicações em uso é fundamental para realizar o aprazamento e a administração corretamente evitando interações (SAKATA, 2010).

Segundo Zeidan *et al.* (2014), através de um estudo

clínico randomizado, relataram que o paracetamol em uma dose de 2,5 mg age como poupador da morfina (analgésico opioide) produzindo efeito aditivo e diminuindo os efeitos secundários da morfina. No estudo de Boike *et al* (2012), o paracetamol quando associado a dipirona (anti-inflamatório não esteroideal), observou-se um aumento de erosões e úlceras gastroduodenais, com base no número de pacientes e na quantidade de lesões por indivíduo, através de um estudo clínico prospectivo. Enquanto Gumbrevičius *et al* (2012) descreveram a interação com a sinvastatina (estatina), em que se percebeu que esta pode induzir o CYP3A4 (enzima envolvida na biotransformação do medicamento) e resultar em hepatotoxicidade aumentada do paracetamol quando associados.

Polzin *et al* (2015) descrevem, através de uma revisão de literatura, a interação entre a dipirona e o AAS, na qual a associação dos dois fármacos inibe a agregação plaquetária. Afirmam que é possível reverter este efeito após três dias do uso ininterrupto do AAS, depois da suspensão do uso da dipirona. No mesmo estudo observaram que o uso do AAS antes da dipirona preserva o efeito antiplaquetário do AAS.

O diclofenaco (anti-inflamatório não esteroide) quando administrado concomitantemente ao tenofovir (anti-retroviral) resulta em nefrotoxicidade ocasionada mais comumente por uma redução do fluxo sanguíneo renal mediada pela redução da síntese de prostaglandinas, e a outra, forma muito rara é causada por nefrite intersticial (BICKEL *et al.*, 2013).

2.2.7 Anticoagulantes e Antiagregantes plaquetários

Estudo de Hobl *et al.* (2014) observou a interação entre a morfina e o clopidogrel (antiagregante plaquetário). A morfina retarda a absorção de clopidogrel e diminui os níveis plasmáticos do metabolito ativo do clopidogrel e reduzindo o seu efeito, o que pode levar a falha terapêutica em indivíduos susceptíveis.

Uma interação medicamentosa entre o clopidogrel e os inibidores da bomba de prótons (IBPs) também foi implicado. Ferreiro *et al* (2010) confirmam que o omeprazol está associado na redução dos efeitos antiplaquetários induzidos pelo clopidogrel na fase de manutenção do tratamento, independentemente do tempo de administração, concomitante ou alternado por 8 a 12 horas. Levando em consideração que outros protetores gástricos não parecem prejudicar a resposta do clopidogrel, sugere que a interação farmacodinâmica entre o clopidogrel e IBP's, como o omeprazol, pode ser específica do medicamento com possível implicação de vários mecanismos subjacentes e não um efeito de classe.

O tratamento anticoagulante tem a finalidade de evitar doenças tromboembolíticas. Existem cuidados específicos ao grupo dos anticoagulantes e a enfermagem exerce um papel fundamental, a fim de evitar complicações como sangramentos e interações (BARBOSA; MAFEI; MARIN, 2004).

O estudo de Pranckeviciene, Kadusevicius e Putniene (2013) descrevem interação entre a heparina, a varfarina e

o AAS, no qual foram encontrados os seguintes resultados: o uso da heparina aumenta o risco de eventos adversos como anormalidades na coagulação, disfunção renal e trombocitopenia, diante da co-administração com a aspirina e um maior risco calculado quando administrado em conjunto com a varfarina.

2.2.8 AINES

As finalidades terapêuticas dos anti-inflamatórios são variadas, dada a multiplicidade de manifestações clínicas das doenças para as quais estão indicados. Todavia, os benefícios contrastam com seus efeitos adversos, predominantemente, gastrointestinal e renal. É importante ainda fazer um balanço entre riscos e benefícios para o paciente, especialmente, no que diz respeito as interações medicamentosas (SILVA; MENDONÇA; PARTATA, 2014).

A interação entre lornoxicam e quatro antieméticos, sendo esses o droperidol, ondasetrona, granisetrona e tropisetrona, foi demonstrado no estudo de Fang *et al.* (2016). Os resultados deste estudo indicam que os testes com combinações de cloridrato de lornoxicam com os quatro antieméticos durante administração de PCA simulado foram incompatíveis, podendo essa incompatibilidade ser atribuída a uma reação ácido-base. Ao final do período desse estudo, as porcentagens de lornoxicam restante nas misturas foi superior a 98%, enquanto os 4 antieméticos mostraram uma diminuição evidente das suas concentrações nas combinações de injeção com o lornoxicam, gerando assim uma baixa resposta e não cumprimento do efeito desejado.

3 Conclusão

A presente revisão integrativa apresentou uma compilação de interações medicamentosas apontadas pela literatura, nos últimos cinco anos, cujas classes farmacológicas contempladas foram: corticosteroides, gastroprotetores, hipoglicemiantes, psicofármacos, anti-hipertensivos, analgésicos, anticoagulantes e AINES. Dessa forma, este estudo sumariza evidências das interações medicamentosas para o aprazamento de fármacos por enfermeiros de forma segura e científica. Visto que a polifarmácia está presente na realidade de trabalho do enfermeiro e favorece interações medicamentosas potencialmente perigosas à vida, mostrando a importância do domínio teórico-científico desse tema pelo profissional, a fim de se evitar possíveis danos e complicações à saúde dos pacientes.

Por fim, as interações medicamentosas se destacam como um dos grandes desafios para prática clínica do enfermeiro, trazendo sérios prejuízos à saúde dos pacientes. Dessa maneira, é de suma relevância que esses profissionais se mantenham atualizados frente à diversidade de interações medicamentosas que a literatura está a evidenciar, favorecendo a realização do aprazamento de medicamentos de forma efetiva e segura.

Referências

- ABDEL-AZIZ, M.I. *et al.* Warfarin-drug interactions: an emphasis on influence of polypharmacy and high doses of amoxicillin/clavulanate. *J. Clin. Pharmacol.*, v.56, n.1, p.39-46, 2015. doi:10.1002/jcp.583.
- ALMEIDA, G.T. *et al.* Synergy of omeprazole and praziquantel in vitro treatment against schistosoma mansoni adult worms. *Plos Neglected Trop. Dis.*, v.9, n.9, p.1-23, 2015. doi: 10.1371/journal.pntd.0004086.
- ANDES, D. *et al.* Drug-drug interaction associated with mold-active triazoles among hospitalized patients. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.60, n.6, p.3398-3406, 2016. doi: 10.1128/aac.00054-16.
- ANGELETTI, C. *et al.* Tramadol extended-release for the management of pain due to osteoarthritis. *Isrn Pain*, v.2013, p.1-16, 2013. doi: 10.1155/2013/245346.
- ANTONIOU, T. *et al.* Trimethoprim-sulfamethoxazole and risk of sudden death among patients taking spironolactone. *Canadian Med. Assoc. J.*, v.187, n.4, p.138-43, 2015.
- ANTONOW, D.R.; MONTEIRO, G.A.; ARAUJO, M.C.S. Glicocorticoides: uma meta-análise. *Disciplinarum Scie.*, v.8, n.1, p.51-68, 2016.
- BARBOSA, M.S.; MAFEI, F.H.; MARIN, M.J.S. Diagnósticos e Intervenções de Enfermagem aos pacientes em terapia anticoagulante. *Rev. Bras. Enferm.*, v.57, n.5, p.601-604, 2004.
- BRASÍLIA. Conselho Federal de Enfermagem. *Lei do Exercício Profissional da Enfermagem nº 7.498*, de 25 de junho de 1986. 1986.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Uso racional de medicamentos: temas selecionados*. 2012.
- BRASIL. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME*. 2018.
- BEZABEH, S. *et al.* Accumulating evidence for a drug-drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors. *Oncologist*, v.17, n.4, p.550-54, 2012.
- BICKEL, M. *et al.* Acute kidney injury caused by tenofovir disoproxil fumarate and diclofenac co-administration. *HIV Med.*, v.14, n.10, p.633-38, 2013.
- BOIKE, J.R. *et al.* Does concomitant use of paracetamol potentiate the gastroduodenal mucosal injury associated with aspirin? A prospective, randomised, pilot study. *Aliment. Pharmacol. Therap.*, v.36, n.4, p.391-397, 2012.
- COELHO, T. *et al.* Enhancement of antibiotic activity by efflux inhibitors against multidrug resistant Mycobacterium tuberculosis clinical isolates from Brazil. *Frontiers Microbio.*, n. 6, p.1-12, 2015.
- CUNHA, G.H.; LOPES, M.V.O.; LEITE, I.O. Tratamento farmacológico da hipertensão arterial em Unidade de Terapia Intensiva Coronariana. *Rev. Rene*, v.11, n.3, p.143-152, 2010.
- DUNN, S.P. *et al.* Impact of Proton Pump Inhibitor Therapy on the Efficacy of Clopidogrel in the CAPRIE and CREDO Trials. *J. Am. Heart Assoc.*, v.2, n.1, 2013. doi: 10.1161/jaha.112.004564.
- ETELVINO, M.A.L. *et al.* Segurança do paciente: uma análise do aprazamento de medicamentos. *Enferm. Foco*, v.10, n.4, p.87-92, 2020. doi: 10.21675/2357-707x.2019.v10.n4.2251.
- EDWARDS, N.C. *et al.* The safety and tolerability of spironolactone in patients with mild to moderate chronic kidney disease. *British J. Clin. Pharmacol.*, v.73, n.3, p.447-454, 2012.
- FANG, B-XIA. *et al.* Incompatibilities of lornoxicam with 4 antiemetic medications in polyolefin bags during simulated intravenous administration. *Medicine*, v. 95, n. 25, 2016.
- FERREIRO, J.L. *et al.* Pharmacodynamic effects of concomitant versus staggered clopidogrel and omeprazole intake: results of a prospective randomized crossover study. *Circul. Cardio. Interv.*, p.436-44, 2010.
- FOINARD, A. *et al.* Impact of physical incompatibility on drug mass flow rates: example of furosemide-midazolam incompatibility. *Ann Int. Care*, v. 2, n.1, p. 28, 2012.
- GUMBREVIČIUS, G. *et al.* Paracetamol and simvastatin: a potential interaction resulting in hepatotoxicity. *Medicina*, v. 48, n. 7, p. 379-81, 2012.
- GREUPINK, R. *et al.* Semi-mechanistic physiologically-based pharmacokinetic modeling of clinical glibenclamide pharmacokinetics and drug-drug-interactions. *Euro. J. Pharm. Scie.*, v.49, n.5, p.819-828, 2013. doi:10.1016/j.ejps.2013.06.009.
- HIGUCHI, H. *et al.* Hemodynamic changes by drug interaction of adrenaline with chlorpromazine. *Anesthesia Progress*, v. 61, n. 4, p. 150-54, 2014.
- HOLDEN, S.E.; JENKINS-JONES, S.; CURRIE, C.J. Association between Insulin Monotherapy versus Insulin plus Metformin and the Risk of All-Cause Mortality and Other Serious Outcomes: a retrospective cohort study. *Plos One*, v.11, n.5, p. e0153594 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0153594.
- IBM CORPORATION (Armonk). Ibm Corporation. *IBM Micromedex 2.0*. 2020. Disponível em: <https://www.micromedexsolutions.com/>. Acesso em: 5 maio 2020.
- KOTLINSKA-LEMIESZEK, A.; KLEPSTAD, P.; HAUGEN, D.F. Clinically significant drug-drug interactions involving opioid analgesics used for pain treatment in patients with cancer: a systematic review. *Drug Design, Develo. Ther.*, v.9, p.5255, 2015. doi: 10.2147/ddt.s86983.
- LAGARD, C. *et al.* Mechanisms of tramadol-related neurotoxicity in the rat: does diazepam/tramadol combination play a worsening role in overdose?. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, v.310, p.108-119, 2016. doi: 10.1016/j.taap.2016.09.013.
- LIU, N-N.; KÖHLER, J.R. Antagonism of Fluconazole and a Proton Pump Inhibitor against Candida albicans. *Antimicrobial Agents Chemother.*, v.60, n.2, p.1145-1147, 2015. doi:10.1128/aac.02043-15.
- LEE, H.Y. *et al.* Survey of methadone-drug interactions among patients of methadone maintenance treatment program in Taiwan. *Subst. Abuse Treatment, Prev. Pol.*, v.7, n.1, p.11, 2012.
- MARTHA, S. *et al.* Assessment of drug-drug interactions in hypertensive patients at a superspeciality hospital. *Avicenna J. Med.*, v.5, n.2, p.29, 2015. doi: 10.4103/2231-0770.154194.
- MAY, M.; SCHINDLER, C. Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.*, v.7, n.2, p.69-83, 2016. doi:10.1177/2042018816638050.
- MAFTUM, M. Uso do psicofármaco no tratamento à pessoa com transtorno mental: percepção da equipe de enfermagem. *Investigação Qualitativa em Saúde*, v. 2, p. 664-673, 2015.
- METHANEETHORN, J. *et al.* A Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Model of Simvastatin and Verapamil in Humans. *ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE OF IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY SOCIETY*,

2014.

MURTHY, T.E.G.K.; KOMMINENI, M.K.; MAYUREN, C. Influence of losartan on the hypoglycemic activity of glimepiride in normal and diabetic rats. *Ther. Adv. Endocrinol. Metabol.*, v.4, n.5, p.133-138, 2013.

POLZIN, A. *et al.* Impairment of aspirin antiplatelet effects by non-opioid analgesic medication. *World J. Cardiol.*, v. 7, n. 7, p. 383, 2015.

OCAÑA-ZURITA, M.C. *et al.* Potential drug-drug interaction in Mexican patients with schizophrenia. *Int. J. Psychiatr. Clin. Practice*, v.20, n.4, p.249-253, 2016.

OSHIKOYA, K.A. *et al.* Potential drug-drug interactions in paediatric outpatient prescriptions in Nigeria and implications for the future. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, v.9, n.11, p.1505-1515, 2016. doi: 10.1080/17512433.2016.1232619.

ORTIZ, M.I. Synergistic Interaction between Metformin and Sulfonylureas on Diclofenac-Induced Antinociception Measured Using the Formalin Test in Rats. *Pain Res. Manag.*, v.18, n.5, p.253-258, 2013. doi:10.1155/2013/579183.

OXFORD. The Oxford Levels of Evidence 2. OCEBM Levels of Evidence Working Group, Inglaterra, 2011. <http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>. Acesso em: 20 maio 2019.

PAN, X. *et al.* Interaction of Ethambutol with Human Organic Cation Transporters of the SLC22 Family Indicates Potential for Drug-Drug Interactions during Antituberculosis Therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.57, n.10, p.5053-5059, 2013. doi: 10.1128/aac.01255-13.

PANOMVANA, D.; TRAIYAWONG, T.; TOWANABUT, S. Effect of CYP3A5 genotypes on the pharmacokinetics of carbamazepine when used as monotherapy or co-administered with phenytoin, phenobarbital or valproic acid in Thai patients. *J. Pharm. Pharm. Sci.*, v.16, n.4, p.502-510, 2013.

POTTER, KATHLEEN *et al.* Deprescribing: a guide for medication reviews. *J. Pharm. Pract. Res.*, v.46, n.4, p.358-367, 2016.

PRANCKEVICIENE, G.; KADUSEVICIUS, E.; PUTNIENE, A. Influence of coadministration of antithrombotic medicines, warfarin, and NSAIDs on heparin safety: data from a prospective observational study. *J. Manag. Care Spec. Pharm.*, v.19, n.6, p.478-86, 2013.

SHARMA, S.; CHHETRI, H.; ALAM, K. A study of potential drug-drug interactions among hospitalized cardiac patients in a teaching hospital in Western Nepal. *Indian J. Pharmacol.*, v.46, n.2, p.152, 2014. doi:10.4103/0253-7613.129303.

SHIMIZU, S. *et al.* Interaction between anti-Alzheimer and antipsychotic drugs in modulating extrapyramidal motor disorders in mice. *J. Pharmacol. Sci.*, v.127, n.4, p.439-445, 2015.

SANCHEZ, G.E.; ARCO, P.Y. Review of pharmacological interactions of oral anticancer drugs provided at pharmacy department. *Farm. Hosp.*, v.38, n.4, p.338-363, 2014.

SAKATA, R.K. Analgesia e sedação em unidade de terapia intensiva. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, v.60, n.6, p.653-58, 2010.

SILVA, M.F.B.; SANTANA, J.S. Erros na administração de medicamentos pelos profissionais de enfermagem. *Arg. Catarinenses Med.*, v.47, n.4, p.146-154, 2018.

SILVA, J.M.; MENDONÇA, P.P.; PARTATA, A.K. Anti-inflamatórios não-esteroides e suas propriedades gerais. *Rev. Cient. ITPAC*, v.7, n.4, p.5-12, 2014.

SIVVA, D. *et al.* Assessment of drug-drug interactions in hypertensive patients at a superspeciality hospital. *Avicenna J. Med.*, v. 5, n. 2, p. 29, 2015.

SOUZA, M.T.; SILVA, M.D.; CARVALHO, R. Integrative review: what is it? how to do it?. *Einstein (São Paulo)*, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010. doi:10.1590/s1679-45082010rw1134.

SOCALA, K. *et al.* Sildenafil, a phosphodiesterase type 5 inhibitor, enhances the antidepressant activity of amitriptyline but not desipramine, in the forced swim test in mice. *J. Neural Transm.*, v.119, n.6, p. 645-652, 2012.

TEIXEIRA, J.J.V. *et al.* Potential drug-drug interactions in prescriptions to patients over 45 years of age in primary care, southern Brazil. *Plos One*, v. 7, n. 10, 2012.

VARMA, M.V.S. *et al.* Mechanism-Based Pharmacokinetic Modeling to Evaluate Transporter-Enzyme Interplay in Drug Interactions and Pharmacogenetics of Glyburide. *Aaps J.*, v.16, n.4, p.736-748, 2014. doi:10.1208/s12248-014-9614-7.

VELTRI, K.T.; MASON, C. Medication-induced hypokalemia. *Pharm. Ther.*, v.40, n.3, p.185-90, 2015.

WEDEMEYER, R-S.; BLUME, H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Safety*, v.37, n.4, p.201-211, 2014. doi:10.1007/s40264-014-0144-0.

ZDILLA, M.J. Metformin with either histamine h2-receptor antagonists or proton pump inhibitors: a polypharmacy recipe for neuropathy via vitamin b12depletion. *Clin. Diabetes*, v.33, n.2, p.90-95, 2015. doi:10.2337/diaclin.33.2.90.

ZHAO, B.; SUN, W. Incompatibility of esmolol hydrochloride and furosemide in a central venous access port. *Am. J. Health-System Pharm.*, v.71, n.11, p.901-902, 2014.

ZEIDAN, A. *et al.* Median effective dose (ED50) of paracetamol and morphine for postoperative pain: a study of interaction. *British J. Anaesthesia*, v.112, n.1, p.118-123, 2014.