

# Interações medicamentosas potenciais entre medicamentos psicotrópicos dispensados

*Potential drug-drug interactions between psychotropic drugs*

Eloise Balen<sup>1</sup>, Fabiola Giordani<sup>2</sup>, Marcelo Fabrício Fernandes Cano<sup>1</sup>, Fernando Henrique Teixeira Zonzini<sup>1</sup>, Karen Anny Klein<sup>1</sup>, Maicon Henrique Vieira<sup>1</sup>, Priscila Chiamulera Mantovani<sup>1</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Estimar a frequência e caracterizar as interações medicamentosas potenciais entre fármacos psicotrópicos sujeitos a controle especial pela portaria 344/98 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), os quais foram prescritos e dispensados em uma farmácia pública do Município de Cascavel, Paraná. **Métodos:** Estudo retrospectivo com desenho seccional foi realizado em uma Farmácia Pública Municipal. A amostra foi composta por prescrições de medicamentos sujeitos a controle especial, dispensados entre primeiro de julho a 31 de agosto de 2010. As prescrições retidas na farmácia foram analisadas retrospectivamente e as informações, coletadas. As interações medicamentosas potenciais foram identificadas em 824 prescrições. **Resultados:** As prescrições eram na maioria para pacientes do sexo feminino e com idade entre 19 e 59 anos. Em relação à especialidade do prescritor, 30,6% foram prescritas por psiquiatra. Em 77,9% das prescrições identificou-se pelo menos uma interação medicamentosa potencial. Foram descritas 54 diferentes interações medicamentosas potenciais, sendo 34 graves e 20 moderadas. Encontrou-se uma correlação linear entre medicamentos prescritos e interações medicamentosas potenciais ( $p$  valor < 0,001). **Conclusão:** O presente estudo identificou uma alta frequência de interações medicamentosas potenciais envolvendo fármacos de controle especial e uma associação positiva entre o número de fármacos prescritos com a maior frequência dessas interações.

## Palavras-chave

Interações de medicamentos, psicotrópicos, medicamentos sob prescrição, pacientes ambulatoriais.

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to estimate the frequency and classify the potential drug-drug interactions that occur between psychotropic drugs subject to special control by Decree Order 344/98 of National Health Surveillance Agency (Anvisa), which were prescribed and were dispensed in a public pharmacy of the Cascavel City, Paraná. **Methods:** A descriptive cross-sectional study was performed in a public community pharmacy in a city of Parana. The sample was the prescriptions of drugs subject to special control, dispensed between day 1 July 2010 to 31 August of the same year. The prescriptions retained in the public pharmacy were retrospectively analyzed and the information collected. The potential drug-drug interactions were identified in 824 prescriptions. **Results:** The prescriptions were mostly for female patients, with aged between 19 and 59 years old. Regarding the prescriber specialty, psychiatrist prescribed 30.6% of prescriptions. In 77.9% of them at least one potential drug-interaction has been identi-

Recebido em  
8/8/2016  
Aprovado em  
22/7/2017

1 Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste).

2 Universidade Federal Fluminense (UFF), Departamento de Epidemiologia e Bioestatística.

## Keywords

Drug interactions, psychotropic drugs, prescription drugs, outpatients.

fied. Fifty-four different potential drug interactions have been reported, with 34 serious and 20 moderate. There was a linear correlation between prescribed medication and potential drug interactions ( $p < 0.001$ ). **Conclusion:** The present study showed a high frequency of potential drug interactions involving special control drugs and positive association between the number of drugs prescribed as often these interactions.

## INTRODUÇÃO

Os medicamentos constituem uma importante estratégia terapêutica na atualidade e são utilizados em larga escala. Entretanto, existem riscos inerentes à sua ação farmacológica ou ligados ao seu processo de utilização que podem levar ao desenvolvimento de eventos adversos a medicamentos (EAM). Um fator contribuinte para o aparecimento de um EAM pode ser devido a uma interação medicamentosa<sup>1</sup>.

Uma interação medicamentosa é definida como o fenômeno que ocorre quando os efeitos ou a farmacocinética de um fármaco são alterados pela administração prévia ou coadministração de um segundo fármaco<sup>2</sup>. As associações medicamentosas podem ser benéficas quando proporcionam um melhor efeito terapêutico ou uma redução da toxicidade, entretanto, podem ser prejudiciais quando favorecem o aparecimento de reações adversas ou diminuição do efeito de um ou ambos os fármacos<sup>3</sup>.

Embora as interações medicamentosas sejam consideradas um problema relacionado com medicamentos que pode ser evitado<sup>4</sup>, a polifarmácia tornou-se útil no tratamento de patologias coexistentes, no controle de reações medicamentosas indesejadas ou para potencializar o efeito farmacológico em condições refratárias e pouco responsivas<sup>5</sup>.

A ocorrência de interações medicamentosas e suas implicações clínicas despertam particular interesse nas áreas da neurologia e psicofarmacologia, pois a polifarmácia é prática frequente nessas áreas<sup>5,6</sup> e tem aumentado progressivamente<sup>7</sup>. Muitos desses fármacos podem estar associados a interações medicamentosas com riscos aos pacientes<sup>6</sup>.

Diante do exposto, o objetivo do presente estudo foi estimar a frequência e caracterizar as interações medicamentosas potenciais ocorridas entre fármacos psicotrópicos sujeitos a controle especial listados na portaria 344/98 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)<sup>8</sup>, os quais se encontravam prescritos e foram dispensados em uma farmácia pública de um Município de Cascavel, Paraná.

## MÉTODOS

### Desenho e população do estudo

A pesquisa teve caráter retrospectivo com desenho seccional, sendo realizada em uma farmácia pública do Município.

Foram analisadas retrospectivamente as prescrições dos fármacos pertencentes à lista de medicamentos sujeitos a controle especial pela portaria 344/98 da Anvisa, dispensadas entre o dia primeiro de julho de 2010 a 31 de agosto do mesmo ano. A população do estudo foi constituída de 2.768 prescrições médicas retidas no estabelecimento e para a análise de interações medicamentosas potenciais foram consideradas 860 prescrições, as quais possuíam dois ou mais medicamentos prescritos. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Parecer 079/2010-CEP).

### Coleta de dados

As prescrições retidas na farmácia foram lidas e suas informações coletadas, em duplicata, de modo independente, por um grupo de quatro acadêmicos do curso de farmácia. As divergências foram resolvidas por uma acadêmica e supervisionada por uma pesquisadora com experiência em Farmacoepidemiologia. Consideraram-se informações pertinentes à pesquisa as seguintes variáveis: idade, sexo, especialidade do prescritor (neurologia, psiquiatria, clínico geral, outros), medicamento prescrito e número de medicamentos prescritos.

### Fonte de informação e seleção dos pares de medicamentos que possivelmente interagem

Os medicamentos aqui considerados foram os presentes na lista de medicamentos sujeitos a controle especial pela portaria 344/98 da Anvisa e que compõem a Relação Municipal de Medicamentos do Município (Remume).

As possíveis interações medicamentosas descritas para cada par de medicamentos considerados foram identificadas em uma pesquisa na literatura especializada, Micromedex<sup>9</sup>. A classificação de gravidade apresentada nesta base de dados foi usada e, para fins deste estudo, foram consideradas apenas as interações de gravidade maior e moderada.

### Análise de dados

Os dados foram processados com o auxílio do Epidata 3.0 e a análise estatística descritiva foi realizada com o auxílio do programa SPSS 17.0. As potenciais interações relatadas na literatura foram identificadas em cada prescrição da amostra e sua presença contabilizada. As frequências absolutas e relativas das potenciais interações graves e moderadas foram apresentadas.

Também foi investigada a associação entre interação medicamentosa potencial e o tamanho da prescrição (número de fármacos) por meio de correlação de *Spearman* e análise de regressão linear, com intervalos de confiança de 95%.

## RESULTADOS

As 824 prescrições que possuíam dois ou mais medicamentos prescritos, sujeitos a controle especial segundo a portaria 344/98 da Anvisa, foram incluídas no presente estudo. As prescrições eram na maioria para pacientes do sexo feminino e com idade entre 19 e 59 anos. Em relação à especialidade do prescritor, 30,6% foram prescritas por psiquiatra (Tabela 1). As prescrições apresentaram em média 2,54 (2-6) medicamentos.

**Tabela 1.** Característica dos pacientes que retiraram dois ou mais medicamentos de controle especial segundo portaria 344/98 da ANVISA, entre julho a agosto de 2010, em uma farmácia básica de um Município do Oeste do Paraná.

Variáveis	Número de prescrição	Porcentagem
Sexo		
Feminino	512	62,1
Masculino	312	37,9
Faixa etária		
≤ 18 anos	37	4,5
19 a 59 anos	649	78,8
≥ 60 anos	138	16,7
Especialidade médica		
Neurologista	24	2,9
Psiquiatra	252	30,6
Clinico geral	178	21,6
Outros	370	44,1
Número de medicamentos por prescrição		
2	539	65,4
3	170	20,6
4	77	9,3
≥5	38	4,6

Em 642 das prescrições avaliadas foram identificadas 1.024 interações medicamentosas potenciais classificadas como graves ou moderadas, ou seja, 77,9% das prescrições apresentaram pelo menos uma interação medicamentosa potencial entre os fármacos prescritos.

Foram descritas 54 diferentes interações medicamento-potenciais, sendo 34 dessas classificadas como graves e 20 como moderadas. Quanto às interações de maior gravidade, a que ocorreu com maior frequência foi a associação de fluoxetina com amitriptilina, resultando numa prevalência de 24,5%. Outra interação grave verificada foi entre os fármacos clorpromazina e haloperidol, representando 7,4% das prescrições (Tabela 2).

**Tabela 2.** Perfil das interações potenciais de maior gravidade entre os medicamentos sujeitos a controle especial segundo portaria 344/98 da Anvisa, usados por pacientes selecionados para o estudo que retiraram a medicação entre julho a agosto de 2010, em uma farmácia básica de um município do Oeste do Paraná

Interação medicamentosa	Possíveis interações med. x med.	Porcentagem
Amitriptilina x fluoxetina	205	24,5
Clorpromazina x haloperidol	61	7,4
Carbamazepina x fluoxetina	42	5,1
Fluoxetina x imipramina	35	4,2
Carbamazepina x fenitoína	35	4,2
Fluoxetina x haloperidol	29	3,5
Clomipramina x fluoxetina	29	3,5
Amitriptilina x haloperidol	27	3,3
Diazepam x fenitoína	25	3,0
Amitriptilina x risperidona	22	2,7
Clorpromazina x fluoxetina	19	2,3
Clorpromazina x risperidona	18	2,2
Carbamazepina x clorpromazina	17	2,1
Haloperidol x imipramina	16	1,9
Amitriptilina x clorpromazina	15	1,5
Haloperidol x risperidona	13	1,6
Haloperidol x carbonato de lítio	12	1,5
Imipramina x risperidona	12	1,5
Clorpromazina x imipramina	11	1,3
Clomipramina x risperidona	10	1,2
Amitriptilina x imipramina	10	1,2
Clorpromazina x carbonato de lítio	10	1,2
Diazepam x fenobarbital	10	1,2
Clomipramina x haloperidol	9	1,1
Fluoxetina x valproato de sódio	7	0,8
Fluoxetina x risperidona	6	0,7
Amitriptilina x clomipramina	5	0,6
Carbonato de lítio x risperidona	5	0,6
Amitriptilina x valproato de sódio	4	0,5
Clorpromazina x clomipramina	3	0,4
Amitriptilina x carbonato de lítio	3	0,4
Amitriptilina x prometazina	1	0,1
Imipramina x prometazina	1	0,1
Paroxetina x risperidona	1	0,1

Já entre as interações de gravidade moderada aquela que apresentou uma maior frequência foi entre os medicamentos carbamazepina e fenobarbital (os dois medicamentos utilizados como anticonvulsivantes), representando 6,8% do total das prescrições. Outra interação importante foi entre a carbamazepina e haloperidol, que apresentou prevalência de 5,3% e amitriptilina com diazepam com 5,1% dos casos (Tabela 3).

**Tabela 3.** Perfil das interações potenciais de gravidade moderada entre os medicamentos sujeito a controle especial segundo portaria 344/98 da Anvisa, usados por pacientes selecionados para o estudo que retiraram a medicação entre julho a agosto de 2010, em uma farmácia básica de um município do Oeste do Paraná

Interação medicamentosa	Possíveis interações med. x med.	Porcentagem
Carbamazepina x fenobarbital	56	6,8
Carbamazepina x haloperidol	44	5,3
Amitriptilina x diazepam	42	5,1
Amitriptilina x carbamazepina	35	4,2
Carbamazepina x risperidona	28	3,4
Carbamazepina x imipramina	13	1,6
Carbamazepina x clomipramina	12	1,5
Clorpromazina x fenobarbital	9	1,1
Fluoxetina x carbonato de lítio	8	1,0
Fenobarbital x valproato de sódio	8	1,0
Fluoxetina x fenitoína	7	0,8
Carbamazepina x valproato de sódio	7	0,8
Fenobarbital x risperidona	6	0,7
Amitriptilina x fenitoína	6	0,7
Fenitoína x valproato de sódio	4	0,5
Paroxetina x valproato de sódio	3	0,4
Fenitoína x risperidona	3	0,4
Carbamazepina x carbonato de lítio	3	0,4
Risperidona x valproato de sódio	1	0,1
Imipramina x fenitoína	1	0,1

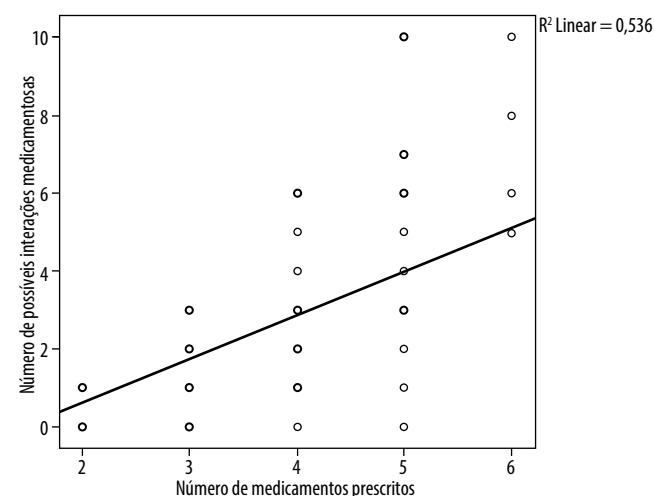
Os dados que relacionam as interações entre fármacos e o número de medicamentos utilizados indicaram que, quando os pacientes possuíam prescrição com dois medicamentos, a possibilidade de uma interação medicamentosa potencial foi de 71,2%, podendo chegar a 100% em prescrições com seis medicamentos (Tabela 4). O gráfico de dispersão da figura 1 apresenta a correlação linear entre o número de medicamentos prescrito com o número de interações, o índice de correlação linear foi de 0,57 e a associação entre as duas variáveis foi significativa ( $p$ -valor < 0,001). Temos ainda que 53,6% ( $R^2$  0,536) da variabilidade do número de interações pode ser explicada pelo número de medicamentos prescritos, e o parâmetro retornado da regressão linear indica que, para o aumento de um medicamento prescrito, aumenta em 13% (IC95%: 6-20) o número de interações medicamentosas potenciais, após o controle por idade e sexo.

## DISCUSSÃO

A análise retrospectiva das prescrições envolvendo medicamentos de controle especial demonstrou que aproximada-

**Tabela 4.** Relação entre o número de medicamentos usados com a frequência de interações medicamentosas potenciais entre os pacientes selecionados para o estudo que retiraram os medicamentos sujeitos a controle especial, segundo portaria 344/98 da Anvisa, entre julho a agosto de 2010, em uma farmácia básica de um município do Oeste do Paraná

Número de medicamentos prescritos	Interação medicamentosa		Total (n)
	Não (%)	Sim (%)	
2	155 (28,4)	384 (71,2)	539
3	23 (13,5)	147 (86,5)	170
4	3 (3,9)	74 (96,1)	77
5	1 (3,3)	29 (96,7)	30
6	0 (0,0)	8 (100,0)	8
Total	182 (22,1)	642 (77,9)	824



**Figura 1.** Correlação entre o número de medicamentos prescritos com o número de potenciais interações medicamentosas apresentadas nas prescrições selecionadas de medicamentos sujeitos a controle especial, segundo a portaria 344/98 da Anvisa, entre julho a agosto de 2010, em uma farmácia básica de um município do Oeste do Paraná.

mente 77,9% das prescrições avaliadas apresentaram uma interação medicamentosa potencial classificada como grave ou moderada. Essa frequência pode elevar-se progressivamente à medida que aumenta o número de medicamentos prescritos.

Souza *et al.*<sup>10</sup>, em estudo envolvendo 101 pacientes atendidos pelo Centro de Atenção Psicossocial (CAPS), identificaram 133 interações medicamentosas potenciais, o que representa uma taxa de 1,31 IMP por paciente, taxa próxima da encontrada no presente estudo, que foi de 1,24 IMP por prescrição (1.024 IMP em 824 prescrições). Já Andrade e Barreto-Neta<sup>11</sup> avaliaram prescrições de um ambulatório de psiquiatria e identificaram 1.711 IMP em 782 prescrições analisadas (2,19 IMP por prescrição), entretanto, neste estudo os

medicamentos prescritos não se limitaram aos presentes na REMUME, o que pode representar uma maior possibilidade de IMP justificando as maiores taxas por eles encontradas.

Do total de prescrições incluídas no presente estudo, apenas 33,5% apresentaram como prescritor médico especialista (neurologista ou psiquiatra), que provavelmente são os profissionais mais habilitados para o monitoramento de efeitos indesejados das interações medicamentosas. Outro fator que vem sendo relacionado com problemas na prescrição e uso de medicamentos baseia-se na falha de capacitação profissional, o que pode contribuir com diagnóstico equivocado da doença até prescrições de medicamentos desnecessárias<sup>12</sup>.

Entre as interações encontradas, destaca-se a alta frequência do uso da amitriptilina e fluoxetina, a qual representa um total de 205 prescrições. Dados da literatura indicam que a fluoxetina pode aumentar três a quatro vezes a concentração plasmática de antidepressivos tricíclicos (ADT)<sup>13</sup>. Isso ocorre porque a fluoxetina possui um efeito inibitório do citocromo P450, mais especificamente para a enzima CYP2D6, aumentando a concentração dos fármacos administrados concomitantemente e que possuem o mesmo mecanismo de biotransformação. Devido a essa inibição, há um aumento da concentração do ADT, o que pode resultar em toxicidade dos tricíclicos, levando a um quadro clínico de boca seca, retenção urinária, sedação e aumento do risco de cardiotoxicidade, que em casos graves pode resultar em parada cardíaca<sup>9</sup>.

Deve-se considerar, no entanto, que a combinação da terapia com fluoxetina e ADT pode ser usada para o tratamento de depressão resistente<sup>13</sup>. Assim, as interações envolvendo esses fármacos poderiam estar sendo usadas para potencializar o tratamento medicamentoso e, em sendo o caso, o uso concomitante dos medicamentos deveria ser monitorado.

Nos casos das associações de amitriptilina e imipramina (11 prescrições) e de amitriptilina e clomipramina (7 prescrições), chama a atenção não pela frequência, mas pela duplicidade terapêutica. Essas associações podem levar ao aumento do risco de prolongamento do intervalo QT<sup>9</sup>, além de essa duplicidade não se justificar clinicamente<sup>14</sup>.

Entre os medicamentos que atuam no sistema nervoso central, temos vários que são classificados como de baixo índice terapêutico, entre eles o carbonato de lítio, o qual também está associado a seis distintas interações medicamentosas potenciais, quatro classificadas como graves (haloperidol, clorpromazina, risperidona e amitriptilina) e duas como moderadas (fluoxetina e carbamazepina). O uso concomitante de antagonistas dopaminérgicos D2, tais como haloperidol, clorpromazina e risperidona, pode resultar em fraqueza, discinesias, aumento dos sintomas extrapiramidais, encefalopatia e danos cerebrais. Já sua associação com amitriptilina ou fluoxetina pode levar a um aumento do risco de

desenvolvimento de síndrome serotoninérgica, a qual pode ser fatal<sup>9</sup>.

Outra classe de medicamentos que merece atenção especial são os anticonvulsivantes, representados principalmente pelos barbitúricos (fenobarbital), e iminostilbenos (carbamazepina), reconhecidos indutores enzimáticos. O mecanismo da interação medicamentosa baseia-se na indução do citocromo P450, mais especificamente as famílias CYP3A e CYP2C – enzimas responsáveis pelo aumento do metabolismo – que pode resultar em autoindução, a qual diminui o efeito do próprio fármaco. Além disso, pode haver indução do metabolismo de outros fármacos administrados concomitantemente<sup>15</sup>. Entre as prescrições analisadas, foi possível observar que houve 56 prescrições que continham dois indutores enzimáticos, carbamazepina e fenobarbital. Tais associações podem resultar na diminuição da eficácia da carbamazepina, como a perda do controle das crises convulsivas<sup>9</sup>. Outras associações frequentes foram da carbamazepina com fenitoína, haloperidol, imipramina ou clomipramina, fármacos estes que, quando associados, podem ter sua efetividade diminuída<sup>9</sup>, sendo necessário, em alguns casos, o ajuste da dose<sup>2</sup>.

Um número maior de medicamentos prescritos estava associado linearmente com o número de interações medicamentosas potenciais encontradas. Esse resultado é corroborado por dados de estudos em hospitais<sup>16</sup>. Estudos em pacientes idosos também demonstraram associação semelhante<sup>17</sup>.

No entanto, os dados aqui apresentados devem ser analisados considerando algumas limitações, entre elas se referem ao ano de 2010, e o perfil das prescrições e do atendimento de saúde no município analisado pode ter alterado. Há de se considerar que não houve investigação clínica dos pacientes que apresentaram possíveis interações medicamentosas para verificar a existência de um dano real causado pelo uso concomitante dos fármacos. Outra situação relevante é que apenas se avaliou a dispensação dos medicamentos prescritos, não havendo informações concisas sobre o uso e a forma com que tais medicamentos foram utilizados.

## CONCLUSÃO

O presente estudo identificou uma alta frequência de interações medicamentosas potenciais envolvendo fármacos de controle especial. Também foram destacadas as principais interações potenciais graves e moderadas encontradas. Foi observada ainda uma associação positiva entre o número de fármacos prescritos com a maior frequência dessas interações medicamentosas potenciais.

Reconhecem-se a utilidade e a necessidade de associações medicamentosas para potencialização do tratamento em ca-

sos de depressão ou epilepsia refratárias, entretanto é necessário que a prescrição seja tão parcimoniosa quanto possível, uma vez que o aumento do número de fármacos encontra-se associado com a maior frequência de interações medicamentosas potenciais. Para isso, é importante que os profissionais da saúde, especialistas ou não, tenham formação para que usem racionalmente os medicamentos e saibam reconhecer as interações medicamentosas potenciais, bem como manejar, de forma adequada, possíveis eventos adversos que podem ser desencadeados pelo uso dessas associações.

## CONTRIBUIÇÕES INDIVIDUAIS

**Eloise Balen** – Trabalhou na concepção do estudo, coleta de dados, análise de dados, interpretação dos resultados, redação e aprovação da redação final do artigo.

**Fabiola Giordani** – Trabalhou na concepção estudo, análise de dados, interpretação dos resultados, redação e aprovação da redação final do artigo.

**Marcelo Fabrício Fernandes Cano** – Trabalhou na concepção do estudo, interpretação dos resultados, revisão e aprovação da redação final do artigo.

**Fernando Henrique Teixeira Zonzini, Karen Anny Klein, Maicon Henrique Vieira** – Trabalharam na coleta de dados, análise de dados, interpretação dos resultados, revisão e aprovação da redação final do artigo.

**Priscila Chiamulera Mantovani** – Trabalhou na concepção do estudo, interpretação dos resultados, revisão e aprovação da redação final do artigo.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores não possuem conflitos de interesse a serem declarados.

## REFERÊNCIAS

1. Lafata JE, Schultz L, Simpkins J, Chan KA, Horn JR, Kaatz SDO, et al. Potential drug-drug interactions in the outpatient setting. *Med Care*. 2006;44(6):534-41.
2. Tatro DS. Drug interaction facts. Saint Louis, Mo.: Wolters Kluwer Health/Facts & Comparisons, 2011.
3. Fleite CP, Sánchez OMM, Moreno MR, Ferral NY. Importancia clínica de las interacciones medicamentosas. *Rev Cubana Hig Epidemiol*. 2000;38(1):48-52.
4. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-Drug Interactions Among Elderly Patients Hospitalized for Drug Toxicity. *JAMA*. 2003;289(13):1652-8.
5. Marcolin MA, Cantarelli MG, Garcia Junior M. Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas. *Rev Psiq Clin*. 2004;31:70-81.
6. Oga S, Basile AC, Carvalho MF. Guia de interações medicamentosas. Zanini-Oga. São Paulo: Atheneu; 2002.
7. Davies SJ, Eayrs S, Pratt P, Lennard MS. Potential for drug interactions involving cytochromes P450 2D6 and 3A4 on general adult psychiatric and functional elderly psychiatric wards. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57: 464-72.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 27. dez. 1978*.
9. Micromedex DrugDex Drug Evaluations. Disponível em: [www.periodicos.capes.gov.br](http://www.periodicos.capes.gov.br). Acesso em: 12 abr. 2016.
10. Souza TT, Silva WB, Quintans JSS, Onofre ASC, Onofre FBM, Quintans-Júnior LJ. Drug utilization research in a primary mental health service in Northeast of Brazil. *Rev Port Sau Pub*. 2012;30(1):55-61.
11. Andrade KVF, Barreto-Neta ZD. Perfil farmacoepidemiológico das interações medicamentosas potenciais em prescrições de psicofármacos. *Rev Eletrônica Farm*. 2014;11(4):72-85.
12. Fleck MPA, Laferb B, Sougeyc EB, Del Portod JA, Brasile MA, Juruena MF, et al. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para tratamento da depressão. *Rev Bras Psiquiatr*. 2003;25(2):114-22.
13. Westermeyer J. Fluoxetine-induced tricyclic toxicity: extent and duration. *J Clin Pharmacol*. 1991;31:388-92.
14. García NI, Jané CC, Creus MT, Dalmau LM, Vila RG, Sala JR. Evaluación de la integración del farmacéutico en equipos de atención de unidades de hospitalización. *Farmacia Hosp (Madrid)*. 2002;18-27.
15. MacNamara JO. Farmacoterapia das epilepsias. In: *As bases farmacológicas da terapêutica*. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Rio de Janeiro: Mas Graw Hill; 2007. p. 447-68.
16. Sabin SE, Jurgen D, Raymond GS. Potential drug-drug interaction in the medication of medical patients at hospital discharge. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;58:773-8.
17. Jeffery CD. Understanding and preventing drug interaction in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;48(2):133-43.