



## ARTIGO ORIGINAL

### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIALMENTE GRAVES EM PRESCRIÇÕES DE UM CENTRO DE ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

### POTENTIALLY SEVERE DRUG INTERACTIONS IN PRIMARY HEALTH CARE CENTER PRESCRIPTIONS

Rogério Cardoso de Castro<sup>1</sup>, Luara da Silva Oliveira<sup>2</sup>, Natalia Cristina Marques de Oliveira Souza<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Doutor em Ciências Farmacêuticas; Centro Universitário de Votuporanga (Unifev). Votuporanga – São Paulo, Brasil.

<sup>2</sup> Graduada em Farmácia; Centro Universitário de Votuporanga (Unifev). Votuporanga – São Paulo, Brasil.

<sup>2</sup> Graduada em Farmácia; Centro Universitário de Votuporanga (Unifev). Votuporanga – São Paulo, Brasil.

**Autor Correspondente:** Rogério Cardoso de Castro

Rua Pernambuco, 4196, Centro, Votuporanga – São Paulo, Brasil. CEP: 15500-006

E-mail: [rogerio.cardoso.castro@gmail.com](mailto:rogerio.cardoso.castro@gmail.com)

## RESUMO

**Introdução:** Prescrições que apresentam interações medicamentosas podem provocar o aparecimento de reações adversas, incluindo as potencialmente graves. Neste sentido, estudos que avaliam interações medicamentosas contribuem para ratificar a existência deste problema e nortear a implantação de ações preventivas e corretivas. **Objetivo:** Investigar a prevalência e analisar as interações medicamentosas potencialmente graves nas prescrições da clínica geral do Centro de Saúde de Riolândia-SP. **Métodos:** Estudo retrospectivo de utilização de medicamentos do tipo transversal. Foi realizada uma amostragem simples, por meio de sorteio eletrônico, das prescrições do ano de 2017 da referida unidade de saúde. Foram sorteadas 486 prescrições, o que representou 5% do total de prescrições do referido ano. As interações medicamentosas potenciais foram analisadas por meio da base de dados *Micromedex*. **Resultados:** Das 486 prescrições obtidas pelo sorteio eletrônico, 246 prescrições foram excluídas por conter apenas um medicamento ou dois ou mais medicamentos, mas apenas um de efeito sistêmico. Foram encontradas interações medicamentosas em 104 prescrições, o que corresponde a uma prevalência geral de 43,3%. A prevalência de interações graves foi de 16,7%, dentre elas a interação entre captopril e losartana, sobre a qual existem evidências de alta qualidade do risco de hipotensão severa, síncope, hipercalemia e insuficiência renal aguda. **Conclusão:** O elevado número de interações potenciais graves reforça a necessidade de intervenções educativas e de



um monitoramento contínuo das prescrições, visando à redução dos riscos para os pacientes atendidos na atenção primária à saúde.

**Palavras-chave:** Interações medicamentosas; Prescrições medicamentosas; Farmacoepidemiologia; Atenção primária à saúde.

## ABSTRACT

**Introduction:** Prescriptions with drug interactions can lead to adverse reactions, including potentially severe ones. In this context, studies that evaluate drug interactions help to confirm the existence of this issue and guide the implementation of preventive and corrective actions. **Objective:** To investigate the prevalence and analyze potentially severe drug interactions in prescriptions from the general clinic of the Health Center from the Riolândia-SP. **Methods:** A retrospective cross-sectional drug utilization study. A simple random sampling was conducted using an electronic draw of the 2017 prescriptions from the health unit. A total of 486 prescriptions were selected, representing 5% of the total prescriptions for that year. Potential drug interactions were analyzed using the Micromedex database. **Results:** Of the 486 prescriptions obtained through the electronic draw, 246 were excluded for containing only one drug or two or more drugs but only one with systemic effects. Drug interactions were found in 104 prescriptions, corresponding to an overall prevalence of 43.3%. The prevalence of severe interactions was 16.7%, including the interaction between captopril and losartan, for which there is high-quality evidence of the risk of severe hypotension, syncope, hyperkalemia, and acute renal failure. **Conclusion:** The high number of potentially severe interactions underscores the need for educational interventions and continuous monitoring of prescriptions to reduce risks for patients in primary health care.

**Keywords:** Drug interactions; Drug prescriptions; Pharmacoepidemiology; Primary health care.

## INTRODUÇÃO

As interações medicamentosas podem ser definidas como situações nas quais os efeitos de um fármaco são alterados positiva ou negativamente por outros fármacos ou agentes diversos tais como nutrientes e etanol. São consideradas positivas quando ocorre aumento da efetividade de um ou mais agentes envolvidos e/ou redução do risco de reações adversas e negativas quando ocorre o oposto<sup>1</sup>. Na prática assistencial, o termo “interações medicamentosas” é utilizado para se referir às interações negativas ou indesejadas. Desta forma, neste trabalho este termo é utilizado com este mesmo conceito.

Dentre as diversas classificações das interações medicamentosas, as mais importantes são as relativas ao agente causal e à fase farmacológica envolvida. No primeiro caso, as mais frequentes e clinicamente importantes são as interações fármaco-fármaco. Quanto à fase farmacológica podem ser classificadas em farmacocinéticas quando ocorre alteração da absorção, distribuição, biotransformação ou excreção de um ou mais agentes envolvidos, ou farmacodinâmicas quando está relacionada ao modo de ação dos agentes envolvidos<sup>2</sup>. A priori, todos os indivíduos submetidos à terapia



farmacológica com dois ou mais medicamentos estão expostos às interações medicamentosas, principalmente os pacientes em uso de vários medicamentos como, por exemplo, idosos e pacientes hospitalizados<sup>1</sup>.

A frequência de interações medicamentosas pode ser estimada a partir de estudos transversais das prescrições de um determinado centro de saúde. Neste tipo de estudo as interações medicamentosas são chamadas de potenciais, pois não há investigação clínica dos pacientes e, conseqüentemente, não há comprovação da sua ocorrência. Já a análise das interações medicamentosas normalmente é realizada utilizando-se bases de dados informatizadas e baseadas em evidências científicas. A base de dados com maior aceitação científica e mais utilizada neste tipo de estudo é o “*Micromedex*”<sup>3</sup>.

Levantamento realizado na base de dados Pubmed/Medline permitiu encontrar estudos desta natureza realizados no Brasil, principalmente no âmbito hospitalar. Já em unidades de saúde da atenção primária, foram encontrados apenas quatro estudos<sup>4-7</sup>. Além destes, foram encontrados outros dois estudos de base populacional<sup>8,9</sup>.

Prescrições que apresentam interações medicamentosas podem provocar o aparecimento de reações adversas, incluindo as potencialmente graves. Sendo assim, tais prescrições configuram uso irracional de medicamentos, pois segundo a Política Nacional de Medicamentos<sup>10</sup>, o uso racional compreende a prescrição apropriada, a disponibilidade oportuna e a preços acessíveis, bem como a dispensação em condições adequadas e o consumo nas doses indicadas, nos intervalos definidos e no período de tempo indicado de medicamentos eficazes, seguros e de qualidade. Por isso, a avaliação da utilização de medicamentos é essencial para promoção do uso racional. Neste sentido, estudos que avaliam interações medicamentosas contribuem para ratificar a existência deste problema e nortear a implantação de ações preventivas e corretivas.

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi investigar a prevalência e analisar as interações medicamentosas potencialmente graves nas prescrições da clínica geral do Centro de Saúde de Riolândia-SP.

## **MÉTODOS**

### **Desenho do estudo**

Estudo farmacoepidemiológico retrospectivo de utilização de medicamentos do tipo transversal (*Cross-sectional Study*).



### **População e local do estudo**

Pacientes atendidos pelo setor de clínica geral do Centro de Saúde de Riolândia-SP. Riolândia é um município localizado na região noroeste do Estado de São Paulo e pertencente à microrregião de Votuporanga e ao Departamento Regional de Saúde XV (DRS XV)<sup>11</sup>. De acordo com o senso realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2022<sup>12</sup>, a população do município era de 10.309 habitantes. Na área da saúde pública, o município conta com um hospital (Santa Casa de Misericórdia), com uma Unidade de Saúde da Família, com um Centro Odontológico e com um Centro de Saúde que funciona como uma Unidade Básica de Saúde (Clínica Geral) e de Especialidades (Pediatria e Ginecologia)<sup>11</sup>.

### **Critérios de elegibilidade**

O critério de inclusão foi o seguinte: prescrições de adultos (homens e mulheres  $\geq 18$  anos) atendidos durante o ano de 2017 pelo setor de clínica geral do Centro de Saúde de Riolândia-SP. Já os critérios de exclusão foram as prescrições que continham apenas um medicamento e aquelas com dois ou mais medicamentos, mas com apenas um de efeito sistêmico e o restante de efeito local.

### **Tamanho amostral**

Neste trabalho foi realizada uma amostragem simples das prescrições da clínica geral do Centro de Saúde de Riolândia-SP do ano de 2017. O critério de amostragem foi o sorteio eletrônico de duas prescrições para cada dia de funcionamento da Unidade de Saúde que em 2017 foi de 243 dias. Sendo assim, foram sorteadas 486 prescrições, o que representou 5% do total de prescrições que foi de 9.559 em 2017.

### **Aspectos éticos**

O protocolo deste estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário de Votuporanga (CEP-UNIFEV; CAAE: 86222618.0.0000.0078; número do parecer: 2.684.381). Ressalta-se que o sorteio eletrônico das prescrições gerou um relatório sem absolutamente nenhuma informação sobre os pacientes e os prescritores, atendendo, assim, princípios éticos e legais de privacidade, confidencialidade e confiabilidade dos dados coletados.



## **Análise dos dados**

As interações medicamentosas potenciais foram analisadas por meio da base de dados “*Micromedex*”<sup>13</sup>. Esta base classifica as interações da seguinte maneira:

### Quanto à fase farmacológica envolvida:

- a) **Farmacocinética:** quando ocorre alteração da absorção, distribuição, biotransformação ou excreção de um ou mais agentes envolvidos;
- b) **Farmacodinâmica:** relacionada ao modo de ação dos agentes envolvidos.

### Quanto à gravidade:

- a) **Contraindicada:** os fármacos são contraindicados para uso concomitante;
- b) **Grave ou maior ou importante:** a interação pode representar risco à vida e/ou requer intervenção médica para diminuir ou evitar efeitos graves;
- c) **Moderada:** a interação pode resultar em exacerbação do problema de saúde do paciente e/ou requerer alteração no tratamento;
- d) **Menor ou secundária:** a interação resultaria em efeitos clínicos limitados. As manifestações podem incluir um aumento na frequência ou intensidade dos efeitos colaterais, mas geralmente não requerem alteração importante no tratamento.

### Quanto à documentação:

- a) **Excelente:** ensaios clínicos controlados de boa qualidade estabeleceram de modo claro a existência da interação;
- b) **Boa:** a documentação sugere com veemência a existência da interação, mas faltam ensaios clínicos controlados de boa qualidade;
- c) **Razoável:** a documentação disponível é insatisfatória, mas as considerações farmacológicas levam à suspeita da existência da interação, ou a documentação é boa para um medicamento farmacologicamente similar.;
- d) **Desconhecida.**

Além disso, o “*Micromedex*” traz outras informações como, por exemplo, os riscos associados a cada uma das interações.



Neste trabalho, a primeira variável encontrada foi o número absoluto e proporcional de medicamentos por prescrição. Posteriormente, as interações medicamentosas foram rastreadas e classificadas quanto à gravidade. Por fim, as interações graves foram analisadas quanto ao número de prescrições que as continham e classificadas quanto à fase farmacológica envolvida, documentação e riscos.

## RESULTADOS

Das 486 prescrições obtidas pelo sorteio eletrônico, 237 continham apenas um medicamento e outras nove continham dois ou mais medicamentos, mas com apenas um de efeito sistêmico e o restante de efeito local. Desta maneira, 246 prescrições foram excluídas por não apresentarem risco de interação. Sendo assim, neste estudo foram analisadas 240 prescrições que apresentaram entre dois e sete medicamentos, sendo que a média foi de 2,8 medicamentos por prescrição (Tabela 1).

**Tabela 1.** Número de medicamentos por prescrição.

Número de medicamentos por prescrição	Número de prescrições	Frequência
2	127	52,9%
3	63	26,3%
4	32	13,3%
5	10	4,2%
6	6	2,5%
7	2	0,8%
Total	240	100%

Foram encontradas interações medicamentosas em 104 prescrições, o que corresponde a uma prevalência geral de 43,3% do total de prescrições. Destas, 40 foram graves, 60 moderadas e quatro menores, correspondendo, respectivamente, a 38,5%, 57,7% e 3,8% do total de interações. Já em relação ao total de prescrições analisadas, a prevalência de interações graves, moderadas e menores foi de 16,7%, 25% e 1,6%, respectivamente. As interações graves encontradas neste estudo, assim como o número de prescrições que as continham e as respectivas classificações quanto à fase farmacológica envolvida e à documentação, estão apresentadas na Tabela 2. Já os riscos associados a tais interações estão apresentados na Tabela 3.



**Tabela 2.** Interações medicamentosas potenciais graves encontradas.

<b>Fármacos</b>	<b>Número de Prescrições</b>	<b>Fase Farmacológica Envolvida</b>	<b>Documentação</b>
Ácido Acetilsalicílico + Clopidogrel	1	Farmacodinâmica	Razoável
Ácido Acetilsalicílico + Furosemida	1	Farmacodinâmica	Boa
Ácido Acetilsalicílico + Hidroclorotiazida	7	Farmacodinâmica	Boa
Anlodipino + Sinvastatina	1	Farmacocinética	Boa
Betametasona + Dipirona	1	Farmacodinâmica	Razoável
Captopril + Losartana	2	Farmacodinâmica	Excelente
Carvedilol + Digoxina	1	Farmacocinética	Razoável
Cimetidina + Codeína	1	Farmacocinética	Razoável
Codeína + Fluoxetina	1	Farmacocinética	Razoável
Dexametasona + Dipirona	1	Farmacodinâmica	Razoável
Dexametasona + Ibuprofeno	1	Farmacodinâmica	Razoável
Diclofenaco + Dipirona	7	Farmacodinâmica	Razoável
Diclofenaco + Fluoxetina	1	Farmacodinâmica	Excelente
Digoxina + Espironolactona	1	Farmacodinâmica	Boa
Dipirona + Hidroclorotiazida	2	Farmacodinâmica	Boa
Dipirona + Ibuprofeno	4	Farmacodinâmica	Razoável
Domperidona + Prometazina	1	Farmacodinâmica	Razoável
Domperidona + Ranitidina	1	Farmacocinética	Razoável
Enalapril + Losartana	4	Farmacodinâmica	Excelente
Ibuprofeno + Prednisona	1	Farmacodinâmica	Razoável



**Tabela 3.** Riscos associados às interações medicamentosas graves com documentação excelente.

Riscos	Interações
Hemorragias	Ácido Acetilsalicílico + Clopidogrel Betametasona + Dipirona Dexametasona + Dipirona Dexametasona + Ibuprofeno Diclofenaco + Dipirona Dipirona + Ibuprofeno Ibuprofeno + Prednisona Diclofenaco + Fluoxetina
Nefrotoxicidade	Ácido Acetilsalicílico + Furosemida Ácido Acetilsalicílico + Hidroclorotiazida Dipirona + Hidroclorotiazida
Rabdomiólise	Anlodipino + Sinvastatina
Bradycardia	Carvedilol + Digoxina
Depressão respiratória	Codeína + Fluoxetina Cimetidina + Codeína
Intoxicação digitálica	Digoxina + Espironolactona
Arritmia ventricular	Domperidona + Prometazina Domperidona + Ranitidina
Hipotensão severa, síncope, hipercalcemia e insuficiência renal aguda	Captopril + Losartana Enalapril + Losartana

## DISCUSSÃO

Obreli Neto et al.<sup>4</sup> (2012) realizaram um estudo transversal com pacientes idosos atendidos no Sistema Único de Saúde (SUS) e observaram uma prevalência de 63,5% de interações medicamentosas potenciais (IMPs). Em comparação, o presente estudo identificou uma taxa menor de IMPs (43,3%), o que pode ser explicado pela inclusão de pacientes de diferentes idades, mas que ainda assim reflete uma alta frequência de interações, principalmente entre pacientes submetidos à polifarmácia, situação caracterizada pelo uso simultâneo de cinco ou mais fármacos. A distribuição das interações em categorias de gravidade maior, moderada e menor segue um padrão similar ao observado no estudo de Obreli Neto et al.<sup>4</sup>, onde as interações de gravidade moderada e maior se destacam, evidenciando o risco clínico associado às prescrições inadequadas.

Outro estudo relevante é o de Teixeira et al.<sup>5</sup> (2012), o qual investigou interações medicamentosas em pacientes com mais de 45 anos em cuidados primários em um município do sul do Brasil. Os autores relataram uma média de 3,1 medicamentos por prescrição, valor próximo ao



identificado no presente estudo (média de 2,8 medicamentos por prescrição). Além disso, apontaram que o aumento no número de medicamentos está diretamente relacionado ao risco de IMPs, particularmente em interações envolvendo anti-hipertensivos como captopril e losartana, e anti-inflamatórios como, por exemplo, o ibuprofeno, resultados que corroboram os encontrados no presente estudo.

Em Vitória da Conquista, Bahia, Leão et al.<sup>6</sup> (2014) conduziram uma análise similar, encontrando uma prevalência de interações medicamentosas potencialmente graves associadas a medicamentos frequentemente utilizados na atenção primária, tais como anti-hipertensivos e analgésicos. O presente estudo identificou interações semelhantes, especialmente entre captopril e losartana, a qual pode levar à hipotensão severa, síncope, hipercalemia e insuficiência renal aguda. Neste caso, segundo o *Micromedex*, a documentação é excelente, ou seja, existem evidências de alta qualidade sobre tal interação.

Borges et al.<sup>7</sup> (2017) abordaram as interações medicamentosas em pacientes com transtornos mentais, destacando que o uso de psicotrópicos em combinação com outros medicamentos aumenta o risco de interações graves, especialmente em relação às interações entre fluoxetina e diclofenaco (documentação excelente) e entre fluoxetina e codeína, as quais também foram identificadas no presente estudo. A primeira delas pode provocar hemorragias, enquanto a segunda pode causar depressão respiratória. Esses achados reforçam a necessidade de uma abordagem cuidadosa ao prescrever medicamentos para pacientes com transtornos mentais em ambientes de atenção primária.

Por fim, Santos et al.<sup>8</sup> (2017) examinaram interações medicamentosas em idosos e confirmaram que a polifarmácia é um dos principais fatores de risco para interações graves como, por exemplo, a interação entre carvedilol e digoxina que pode levar a bradicardia. Este estudo reforça os achados do presente trabalho, no qual também se detectou a referida interação.

## CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo estão alinhados com os achados da literatura, confirmando que as interações medicamentosas são uma preocupação frequente na prática clínica, especialmente em pacientes submetidos à polifarmácia. O elevado número de interações potenciais graves reforça a necessidade de intervenções educativas e de um monitoramento contínuo das prescrições, visando a redução dos riscos para os pacientes atendidos na atenção primária à saúde.



Sendo assim, espera-se que este trabalho possa alertar a existência deste problema em unidades de atenção primária à saúde, nortear a implantação de ações para reduzir as interações medicamentosas, principalmente as mais graves, e, com isso, contribuir para promoção do uso racional de medicamentos.

## **AGRADECIMENTOS**

Os autores gostariam de agradecer aos responsáveis pelo Centro de Saúde de Riolândia-SP pela autorização do estudo e auxílio na coleta de dados.

## **FINANCIAMENTOS**

Esta pesquisa não recebeu nenhum subsídio específico de agências de financiamento dos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

## **CONFLITOS DE INTERESSE**

Os autores deste artigo declaram que não possuem conflito de interesse de ordem financeiro, pessoal, político, acadêmico ou comercial.

## **REFERÊNCIAS**

1. Neves LMB, Silva LC, Melo MTB, Nobre YVS, Paulino ET, Ribeiro ÊAN, Rodrigues CFS, Rodrigues AKBF. Drug Interactions Pharmacology: A Narrative Review. *Am J Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2022 [cited 2024 Aug 15];17(1):27-36. Available from: <https://doi.org/10.3844/ajptsp.2022.27.36>
2. Cole S, Kerwash E, Andersson A. A summary of the current drug interaction guidance from the European Medicines Agency and considerations of future updates. *Drug Metab Pharmacokinet* [Internet]. 2020 [cited 2024 Aug 15];35(1):2-11. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S134743671930237X#bib1>
3. Patel RI, Beckett RD. Evaluation of resources for analyzing drug interactions. *J Med Libr Assoc* [Internet]. 2016 [cited 2024 Aug 15];104(4):290-295. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5079490/>
4. Obreli Neto PR, Nobili A, Marusic S, Pilger D, Guidoni CM, Baldoni AO, Cruciol-Souza JM, Cruz AN, Gaeti WP, Cuman RKN. Prevalence and Predictors of Potential Drug-Drug Interactions in the Elderly: A Cross-Sectional Study in the Brazilian Primary Public Health System. *J Pharm Pharm Sci* [Internet]. 2012 [cited 2024 Aug 15];15(2):344-354. Available from: <https://journals.library.ualberta.ca/jpps/index.php/JPPS/article/view/12209>
5. Teixeira JJV, Crozatti MTL, Santos CA, Romano-Lieber NS. Potential Drug-Drug Interactions in Prescriptions to Patients over 45 Years of Age in Primary Care, Southern Brazil. *PLoS ONE*



- [Internet]. 2012 [cited 2024 Aug 15];7(10):e47062. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0047062>
6. Leão DFL, Moura CS, Medeiros DM. Evaluation of potential drug interactions in primary health care prescriptions in Vitória da Conquista, Bahia (Brazil). *Cien Saude Colet* [Internet]. 2014 [cited 2024 Aug 15];19(1):311-318. Available from: <http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/en/articles/evaluation-of-potential-drug-interactions-in-primary-health-care-prescriptions-in-vitoacuteria-da-conquista-bahia-brazil/12093?id=12093>
  7. Borges TL, Vedana KGG, Castilho ECD, Miasso AI. Factors Associated with Potential Drug–Drug Interactions in Patients Attended in Primary Health Care: A Focus on Mental Health. *Issues in Mental Health Nursing*. [Internet]. 2017 [cited 2024 Aug 15];38(9):769-774. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01612840.2017.1350771>
  8. Santos TRA, Silveira EA, Pereira LV, Provin MP, Lima DM, Amaral RG. Potential drug-drug interactions in older adults: A population-based study. *Geriatrics & Gerontology International* [Internet]. 2017 [cited 2024 Aug 15];17(12):2336-2346. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ggi.13070>
  9. Bleich GW, Bleich A, Chiamulera P, Sanches ACC, Schneider DSLG, Teixeira JJV. Frequency of potential interactions between drugs in medical prescriptions in a city in southern Brazil. *Sao Paulo Medical Journal* [Internet]. 2009 [cited 2024 Aug 15];127(4):206-210. Available from: <https://www.scielo.br/j/spmj/a/XRcWf5mbR9JyCDWW7KcW7yv/?lang=en>
  10. Brasil. Política Nacional de Medicamentos [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2001 [cited 2024 Aug 15]. Available from: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_medicamentos.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf)
  11. Prefeitura Municipal de Riolândia-SP [Internet]. Riolândia-SP: Prefeitura Municipal [cited 2024 Aug 15]. Available from: <https://riolandia.sp.gov.br/>
  12. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [Internet]. Censo 2022. Brasília, DF: IBGE; 2022 [cited 2024 Aug 15]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e%20estados/sp/riolandia.html>
  13. Micromedex Solutions Drug Interactions [Internet]. Ann Arbor: Truven Health Analytics; 2017 [cited 2024 Aug 15]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com>