

POLIFARMÁCIA E OS RISCOS ASSOCIADOS À SAÚDE DO IDOSO: UMA REVISÃO

Brenda Kercya da Silva Farias¹
Andreyra Raquel Pereira Nascimento²
Luiz Henrique César Vasconcelos³

RESUMO

Introdução: O envelhecimento é um processo inerente a todos os indivíduos, e que, naturalmente, traz consigo diversas doenças; por esse motivo, a polifarmácia torna-se um hábito comum na vida dos idosos, podendo causar danos severos, além de comprometer a farmacoterapia. **Objetivos:** Analisar os riscos associados aos principais medicamentos utilizados por essas pessoas e compreender de que maneira a polifarmácia afeta a saúde do idoso. **Metodologia:** Revisão bibliográfica do tipo integrativa, com levantamento de dados a partir de artigos e teses publicados nas línguas inglesa e portuguesa, entre os períodos de 2008 a 2019, utilizando como delimitadores e palavras-chaves: 1) Idoso; 2) Polifarmácia; 3) Medicamentos; 4) Interações Medicamentosas. **Resultados e Discussão:** Foram obtidos 74 estudos, sendo 20 deles utilizados para compor os resultados. A polifarmácia de fato apresenta um risco para os idosos, podendo causar interações entre fármacos e promover efeitos danosos. Dentre as classes terapêuticas que denotam maior incidência de risco a saúde, encontram-se os anti-hipertensivos que interagem entre si, seguido da associação de benzodiazepínicos com antidepressivos, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) com anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), antiagregante plaquetário e anticoagulante com AINE, associação entre antiasmáticos, antidiabéticos orais com anti-hipertensivos, estatinas e AINE, além de antiabéticos também com AINE; todos com nível grave de interação medicamentosa. **Considerações Finais:** A polimedicação representa perigo para os idosos, principalmente pela alta incidência de interações medicamentosas (IM), podendo ser fatais. Por isso, torna-se necessário o acompanhamento farmacoterapêutico por um farmacêutico a fim de diminuir as reações adversas e promover o sucesso da terapia.

Palavras-chave: Idoso, Polifarmácia, Medicamentos, Interações medicamentosas.

1 INTRODUÇÃO

O número de idosos vem crescendo progressivamente dentro da população mundial, fato que pode ser justificado pela diminuição gradativa dos índices de mortalidade aliado às altas taxas de fecundidade (CARMARANO; KANSO, 2010). Nesse sentido, o Brasil está à beira de um marco demográfico por possuir cerca de 16 milhões de adultos mais velhos. Estima-se que em 2025 esse

¹ Graduanda do Curso de Farmácia da Faculdade de Enfermagem e Medicina Nova Esperança, João Pessoa/PB, Brasil, brendakf17@gmail.com;

² Graduanda do Curso de Farmácia da Faculdade Uninassau, João Pessoa/PB, Brasil, andreyra.raquel@hotmail.com;

³ Professor doutor do curso de Farmácia da Faculdade Uninassau, João Pessoa/PB, Brasil, henrique.luiz89@gmail.com.

número irá se expandir para cerca de 32 milhões de pessoas acima de 60 anos (GOMES; CALDAS, 2008; RAMOS et al., 2016).

O envelhecimento natural, também chamado de senescência, se desenvolve quando mudanças inevitáveis ocorrem no organismo. Essas mudanças estão associadas ao avanço da idade, o aparecimento de rugas na pele, diminuição da força física e à mudança na tonalidade dos cabelos (ROSA; CARMARGO, 2014).

Assim, o envelhecimento é, sem dúvidas, um processo inevitável para os seres humanos e que acarreta vários fenômenos biológicos complexos, tais como: mudanças fisiológicas no metabolismo que modificam a absorção, distribuição e excreção de drogas, alterações na constituição bioquímica dos tecidos, dificuldades de responder a estímulos e maior suscetibilidade a doenças crônicas, o que gera como consequência um maior risco de morte (RODRIGUES; OLIVEIRA, 2016).

Devido a esses efeitos, os idosos costumam fazer uso de múltiplas drogas, uma vez que apresentam maior vulnerabilidade a doenças relacionadas à idade, como hipertensão, diabetes e dislipidemias; tornando, dessa forma, a polifarmácia uma circunstância comum na rotina dos idosos (GOMES; CALDAS, 2008).

O uso de medicamentos representa uma epidemia entre idosos, cuja ocorrência tem como circunstância o aumento em demasia do predomínio de doenças crônicas e das sequelas que acompanham com o avanço da idade, estando a indústria farmacêutica e o marketing dos medicamentos relacionadas diretamente com essa problemática (MCLEAN; LE COUTEUR, 2004; CASTELLAR et al., 2007).

Vale ressaltar que o uso simultâneo de fármacos, em consonância com diferentes tratamentos, frequentemente comprometem a farmacoterapia da enfermidade, por ocasionar diferentes problemas, tais quais reações adversas, a utilização incorreta das drogas, terapia inadequada, maior incidência de efeitos colaterais, intoxicação, podendo também intensificar os processos patológicos (GUIMARÃES et al., 2012).

De acordo com Ramos et al. (2008), estudos relacionados ao uso de fármacos no Brasil revelam que o envelhecimento é um dos principais elementos para se tornar um usuário de polifarmácia. Dessa forma, a investigação mais detalhada sobre os riscos da introdução de diferentes classes farmacológicas representa uma importante informação (NIELSON, 2015).

Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo compreender de que

maneira a polifarmácia afeta a saúde do idoso e ressaltar os principais medicamentos que são potencialmente perigosos e comumente utilizados pela população da terceira idade.

2 METODOLOGIA

2.1 Delineamento do estudo

O presente estudo tratou de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa, no qual foram realizadas pesquisas de artigos publicados na língua portuguesa e inglesa, utilizando como delimitadores e palavras-chaves: idoso, polifarmácia, medicamentos e interações medicamentosas, e seus correspondentes na língua inglesa.

2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos estudos que fornecem informações acerca do uso simultâneo de medicamentos pelos idosos, publicados no período de 2008 a 2019. Estudos que não atenderam ao período estabelecido ou não foram realizados em humanos foram excluídos.

2.3 Fontes de Informação

Os artigos foram recuperados através das bases de dados *Public Medline* (PubMed), *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO) e Google Acadêmico.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da pesquisa nos bancos de dados, com base nos descritores estabelecidos, foram encontrados 74 artigos. No entanto apenas 20 foram selecionados para compor os resultados, pois as demais pesquisas encontradas não se referiam aos descritores utilizados.

As principais interações medicamentosas, decorrentes da polifarmácia em idosos, estão listadas na tabela 1, onde foram classificadas de acordo com o grau de gravidade, levando-se em consideração os seguintes critérios: IM leve, quando não causa dano ao paciente, não necessitando de mudança na prescrição; IM moderado, quando ocorre a exacerbação do quadro clínico; e IM grave, quando as reações podem ser crônicas e apresentam risco de morte, havendo a necessidade de alteração na terapia medicamentosa.

Tabela 1. Fármacos comumente utilizados pelos idosos que possuem interações com outros fármacos.

Interações	Gravidade	Efeitos	Referência
Enalapril X Metformina	Moderada	Aumento do risco de hipoglicemia	PAGNO et al., 2018
Hidroclorotiazida X Digoxina	Grave	Risco de intoxicação digitálica	TAVARES et al., 2018
Clopidogrel X Omeprazol	Grave	Redução do metabolismo hepático	CORREIA et al., 2017
Amitripilina X Fluoxetina	Grave	Exacerbação ou causa da síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético	LOPES et al., 2016
Teofilina X Cimetidina	Grave	Aumento do risco de toxicidade por teofilina	BEERS et al., 2015
Insulina X Aspirina	Grave	Hipoglicemia, depressão do SNC e convulsões	PRADO; FRANCISCO; BARROS, 2016
Ácido acetilsalicílico X Bisoprolol	Grave	Redução do efeito anti-hipertensivo	LIMA et al., 2016
Nifedipino X Propranolol	Grave	Risco de hipotensão e, em pacientes com insuficiência cardíaca	RIBAS; OLIVEIRA, 2014

		latente, pode ocorrer falência cardíaca	
Clordiazepóxido X Diazepam	Grave	Produz sedação prolongada e aumento do risco de quedas e fraturas	CASSONI et al., 2014
Sinvastatina X Omeprazol	Grave	Redução do metabolismo dos inibidores de 3-hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA redutase (HMG-CoA)	PINHEIRO et al., 2013
Amiodarona X Digoxina	Grave	Cardiotoxicidade e intoxicação digitálica	GAUTÉRIO et al., 2012
Cimetidina X Aminofilina	Grave	Aminofilina tem sua concentração aumentada, diminuindo sua biotransformação por inibição enzimática	SANTOS; JUNIOR; RESTINI, 2012
Piroxicam X Citalopram	Grave	Inibidores seletivos da receptação da serotonina podem aumentar os efeitos antiplaquetários de AINEs	GUIMARÃES et al., 2012
Digoxina X Amitripilina	Grave	Aumenta a toxicidade da digoxina	HUFFENBAECHE R; VARALLO; MASTROIANNI, 2012
Ácido Acetilsalicílico X	Grave	Potencialização do efeito anticoagulante, reduz efeitos	BOTOSSO et al., 2011

Warfarina		de diuréticos, hipoglicemiantes e anti- hipertensivos	
Ibuprofeno X Heparina	Grave	Maior risco de sangramento	SECOLI, 2010
Captopril X Espironolactona	Grave	Aumento das concentrações de potássio no sangue	BUENO et al., 2009
Sulfato ferroso X Levotiroxina e Levodopa	Leve	Diminuição dos efeitos desses fármacos	BUENO et al., 2009
Metildopa X Propranolol	Grave	Sedação e depressão do sistema nervoso central	BLEICH et al., 2009
Hidroclorotiazida X Enalapril	Grave	Desencadeia efeitos hipotensivos extremos	BORTOLON et al., 2008

Fonte: dados da pesquisa, 2019.

Interação medicamentosa é definida como um evento clínico em que efeitos de fármacos são alterados pela presença de outro fármaco, podendo agir de forma dependente ou interagir entre si (JACOMINI; SILVA, 2011). Sendo assim, de acordo com os resultados, é possível observar que houve o maior predomínio de interações medicamentosas de fármacos anti-hipertensivos, destacando os inibidores da enzima conversora de angiotensina, como captopril, diuréticos, como hidroclorotiazida e bloqueadores adrenérgicos, como propranolol.

Esses dados corroboram com o estudo realizado por Amaral; Perassolo (2012), com a população cadastrada no programa HIPERDIA, atendidos em quatro unidades de saúde no município brasileiro de Parobé, Rio Grande do Sul, que demonstrou que a maioria dos pacientes fazia uso de fármacos da classe dos anti-hipertensivos e que, da amostra de 45 pacientes que participaram do estudo, 20 apresentaram ocorrência de interações medicamentosas entre membros dessa classe farmacológica, destacando-se a associação de

captopril com hidroclorotiazida, seguido com o uso concomitante de beta-bloqueadores com outros fármacos como levotiroxina e alprazolam. Tais achados podem ser justificados pelo fato de que uma importante consequência do envelhecimento da população é o aumento considerável da incidência de doenças cardiovasculares, que constituem a causa mais comum de óbitos dessa geração (SCHROETER et al., 2007). Com relação à severidade das interações, há uma acentuada ocorrência das IM classificadas como graves.

A digoxina e a amiodarona, fármacos amplamente utilizados por idosos com insuficiência cardíaca congestiva e arritmias cardíacas, quando empregados em associação, são implicadas em IM graves, já que podem causar cardiotoxicidade e intoxicação digital, devido ao fato de que a digoxina possui estreito índice terapêutico e é um substrato da glicoproteína-P (gp-P), uma bomba de transporte presente na membrana do sistema nervoso central (SNC), rins e outros órgãos (YAMREUDEEWONG et al 2003), responsável por modular a absorção oral e a excreção da digoxina. Esse mecanismo pode ser inibido quando a digoxina está associado a outros fármacos, como amiodarona, verapamil e quinidina, elevando as concentrações séricas de digoxina, aumentando sua absorção intestinal e diminuindo da filtração renal, o que pode ser fatal, especialmente em idosos com disfunção renal (BAUMAN; DIDOMENICO; GALANTER, 2006).

Além disso, os estudos relataram que interações entre benzodiazepínicos e antidepressivos podem aumentar o risco de quedas e fraturas por potencializar os efeitos dos benzodiazepínicos, resultante do antagonismo da dopamina que os antidepressivos possui, exacerbando os efeitos de sedação do SNC, comprometendo as funções motoras além do elevado risco de causar depressão respiratória (VIEL et al., 2014). De acordo com Ferreira; Yoshitome (2010), o risco de quedas é ainda maior quando o paciente utiliza fármacos de ação sobre o sistema cardiovascular, já que essas substâncias produzem, como efeitos colaterais, hipotensão, bradicardia, sonolência e fadiga. Estudos recentes confirmam que associações dessas classes estão relacionadas ao aumento da mortalidade em idosos, o que atesta a necessidade da monitorização da farmacoterapia empregada pelos idosos (BOTOSSO et al., 2011).

A IM entre o inibidor da enzima conversora de angiotensina (enalapril) e o antidiabético oral (metformina), que tem como resultado o aumento de risco de hipoglicemia, gera descompensação no metabolismo dos idosos. Níveis muito baixos de

glicose em indivíduo que possuem distúrbios cardiovasculares podem provocar complicações ainda maiores no sistema cardiovascular e no SNC, como risco de infarto agudo do miocárdio e síncope vaso vagal (PAGNO et al., 2018).

Os estudos de Lima et al. (2016) corroboram os de Secoli (2010) e Guimarães (2012), nos quais relatam que a utilização de AINE associado a antiagregante plaquetário ou a ISRS promove elevado risco de sangramento. Por inibirem a enzima cicloxigenase do tipo 1 (COX-1), os AINEs impedem a síntese de prostaglandinas, que atuam como citoprotetores da mucosa gástrica, e diminuem a adesão plaquetária por inibirem a prostaglandina I₂; quando associado a um agente antiagregante plaquetário, seus efeitos são potencializados podendo causar hemorragias, já em uso concomitante com ISRS acarreta em sangramento digestivo e quando associados a diuréticos, podem causar hipocalemia (LIMA et al., 2016; PINHEIRO; WANNMACHER, 2012).

Desse modo, torna-se indispensável a atuação do farmacêutico de uma forma mais próxima ao paciente idoso, monitorando a sua farmacoterapia, de modo a prever e prevenir o aparecimento de problemas relacionados ao uso de medicamentos (CARVALHO, 2013), uma vez que estudos comprovam que um bom acompanhamento profissional acerca do conhecimento da terapia medicamentosa é essencial para o segmento terapêutico e a minimização do surgimento de eventos relacionados a interações medicamentosas (VASCONCELOS et al., 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A polimedicação constitui uma medida direta da incidência de efeitos danosos ao idoso, sendo empregada devido às múltiplas doenças apresentadas por essa geração, e que se caracteriza pelo uso de diferentes classes terapêuticas, acarretando danos críticos devido ao aparecimento de eventos adversos. Desse modo, torna-se necessário evitar a polifarmácia e principalmente os medicamentos que apresentam alto risco, já que quanto maior o número de medicamentos utilizados pelos idosos, maior a chance de interações entre eles.

À vista disso, uma estratégia importante para diminuir esses riscos é a atuação do farmacêutico no acompanhamento farmacoterapêutico e na farmacovigilância, através da atenção farmacêutica, dado que esse profissional representa uma via de fácil acesso à

população, por meio das farmácias comunitárias e dos consultórios farmacêuticos. Assim, evitam-se prováveis reações que possam ocorrer, garantindo a terapia de sucesso e com menos riscos, além de promover o uso racional de medicamentos, objetivando alcançar resultados satisfatórios na saúde e melhorando a qualidade de vida dos idosos.

Nesse sentido, o presente estudo auxiliará os profissionais de saúde a prescrever medicamentos de forma mais cautelosa, além de ser útil para a implantação de serviços educativos que ofereçam capacitação para o próprio idoso utilizar o medicamento de forma mais segura.

REFERÊNCIAS

AMARAL, D. M. D; PERASSOLO, M. S. Possíveis interações medicamentosas entre os anti-hipertensivos e antidiabéticos em participantes do grupo HIPERDIA de Parobé, RS (uma análise teórica). **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v.33, n.1, p. 99-105, 2012.

American Geriatrics Society. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. **Journal of the American Geriatrics Society**. v. 63. n. 11, p. 2227-2246, 2015.

BAUMAN, J. L; DIDOMENICO, R. J; GALANTER, W. L. Manifestations, and Management of Digoxin Toxicity in the Modern Era. **American Journal of Cardiovascular Drugs**. v.6, n. 2, p. 77-86, 2006.

BLEICH, G. W. et al. Frequency of potential interactions between drugs in medical prescriptions in a city in southern Brazil. **São Paulo Medical Journal**. v. 127. n. 4, p. 206-210, 2009.

BORTOLON, P. C. et al. Análise do perfil de automedicação em mulheres idosas brasileiras. **Ciência & Saúde Coletiva**. v.13, n.4, p. 1219-1226, 2008.

BOTOSSO, R. M et al. Reação adversa medicamentosa em idosos. **Revista Brasileira de Ciências do envelhecimento humano**. v.8, n.2, p. 285-297, 2011.

BUENO, C.S. et al. Utilização de medicamentos e riscos de interações medicamentosas em idosos atendidos pelo Programa de Atenção ao Idoso da Unijuí. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v.30, n.3, p. 331-338, 2009.

CAMARANO, A. A; KANSO, S. As instituições de longa permanência para idosos. **Revista Brasileira de Estudos de População**. v.27, n.1, p. 233-235, 2010.

CARVALHO, D. M. O; ROCHA, R. M. M; FREITAS, R. M. Investigação de problemas

relacionados com medicamentos em uma instituição para longa permanência para idosos. **Revista Eletrônica de Farmácia**. v.x, n.2, p.24-41, 2013.

CASSONI, T. C. J. et al. Uso de medicamentos potencialmente inapropriados por idosos do Município de São Paulo, Brasil: Estudo SABE. **Cadernos de Saúde Pública**. v. 30. n. 8, p. 1708-1720, 2014.

CASTELLAR. J. et al. Estudo da farmacoterapia prescrita a idosos em instituição brasileira de longa permanência. **Acta Med Port**. v. 20, p. 97-105, 2007.

CORREIA, L. M.; BARROS, A.; BRAZÃO, M. L. et al. Polifarmácia, Fármacos Inapropriados e Interações Medicamentosas nas Prescrições de Doentes Nonagenários. **Medicina Interna**. v. 24, n. 1, p. 24-29, 2017.

FERREIRA, D. C. O.; YOSHITOME, A. Y. Prevalência e características das quedas de idosos institucionalizadas. **Revista Brasileira de Enfermagem**. v. 63, n. 6, P. 991-997, 2010.

GAUTÉRIO, D. P. et al. Caracterização dos idosos usuários de medicação residentes em instituição de longa permanência. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**. v. 46. n. 6, p. 1394-1399, 2012.

GOMES, H. O; CALDAS, C. P. Uso inapropriado de medicamentos pelo idoso: polifarmácia e seus efeitos. **Revista do hospital universitário Pedro Ernesto, UERJ**. v. 7, n. 1, p. 88-99, 2008.

GUIMARÃES, V. G. et al. Perfil farmacoterapêutico de um grupo de idosos assistidos por um programa de atenção farmacêutica na farmácia popular do Brasil no município de Aracaju-SE. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v.33, n.2, p. 307-312, 2012.

HUFFENBAECHER, P.; VARALO, F. R.; MASTROIANNI, P. C. medicamentos inadequados para idosos na estratégia da saúde da família. **Revista Ciências em Extensão**. v. 8. n. 3, p. 56-67, 2012.

JACOMINI, L. C. L; SILVA, N. A. Interações medicamentosas: uma contribuição para o uso racional de imunossuppressores sintéticos e biológicos. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v.51, n. 2, p. 161-174, 2011.

LIMA, T. A. M. et al. Acompanhamento farmacoterapêutico em idosos. **Arquivos de Ciências da Saúde**. v.23, n.1, p. 52-57, 2016.

LIMA, T. A. M. et al. Análise de potenciais interações medicamentosas e reações adversas a anti-inflamatórios não esteroides em idosos. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**. v.19, n.3, p. 533-544,2016.

LOPES, L. M. et al. Utilização de medicamentos potencialmente inapropriados por idosos em domicílio. **Ciência & Saúde Coletiva**. v. 21. n. 11, p. 3429-3438, 2016.

MCLEAN A. J; LE COUTEUR, D. G. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. **Pharmacological Reviews**. v. 56, n. 2, p. 163-84, 2004.

NIELSON, Sylvia Escher de Oliveira. **Impacto da atenção farmacêutica no acompanhamento de pacientes idosos hipertensos e avaliação dos problemas relacionados a medicamentos**. 2015. 111f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Goiás. 2015.

PAGNO, A. R. et al. Drug therapy, potential interactions and iatrogenesis as factors related to frailty in the elderly. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**. v. 21, n. 5, p. 610-619, 2018.

PINHEIRO, R. M; WANNMACHER, L. Uso Racional de Anti-inflamatórios Não esteroides. **Uso Racional de Medicamentos: temas relacionados**. v.1, n.5, p. 41-49, 2012.

PRADO, M. A. M. B; FRANCISCO, P. M. S. B; BARROS, M. B. A. Diabetes em idosos: uso de medicamentos e risco de interação medicamentosa. **Ciência & Saúde Coletiva**. v.21, n. 11, p.3447-3458, 2016.

RAMOS, L. R. et al. Polypharmacy and polymorbidity in older adults in Brazil: a public health challenge. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, 2016.

RIBAS, C.; OLIVEIRA, K. R. Perfil dos medicamentos prescritos para idosos em uma Unidade Básica de Saúde do município de Ijuí-RS. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**. v. 17. n.1, p. 99-113, 2014.

RODRIGUES, M. C. S.; OLIVEIRA, C. Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**. v. 24, 2016.

ROSA, G. R.; CAMARGO, E. A. F. Polimedicação em idosos. **Interciência & Sociedade**. v. 3, n. 2, p. 72-78, 2014.

SANTOS, J. C; JUNIOR, M. F; RESTINI, C. B. A. Potenciais interações medicamentosas identificadas em prescrições a pacientes hipertensos*. **Revista Brasileira de Clínica Médica**. v.10, n.4, p. 308-317, 2012.

SCHROETER, G. et al. Terapia anti-hipertensiva utilizada por pacientes idosos de Porto Alegre/RS, Brasil. **Scientia Medica**. v.17, n.1, p. 14-19, 2007.

SECOLI, S. R. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. **Revista Brasileira de Enfermagem**. v. 63, n. 1, p. 136-140, 2010.

TAVARES, D. S. et al. Profile of elderly persons with metabolic syndrome and factors associated with possible drug interactions. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**. v. 21, n. 2, p. 168-179, 2018.

VIEL, A. M. et al. Interações medicamentosas potenciais com benzodiazepínicos em

prescrições médicas de pacientes hospitalizados. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v.35, n.4, p.n589-596, 2014.

VASCONCELOS, D. I. B. et al. Investigação do perfil da utilização de medicamentos e interações medicamentosas em anciãos de Petrópolis-RJ. **Revista Eletrônica Estácio Saúde**. v.4, n.1, 27-34, 2015.

YAMREUDEEWONG, W. et al. Potentially significant drug interactions of class III antiarrhythmic drugs. **Drug-safety**. v.26, n.6, p. 421-438, 2003.