

Avaliação das potenciais interações de medicamentos orais prescritos em uma unidade de transplante renal e hepático

Glaydiane Alves SOUSA¹ , Beatriz Ferreira RODRIGUES¹ , Deise Talyse MELO¹ , João Antonio Sousa SOUSA¹ ,
Lizandra Máximo OLIVEIRA¹ , Ricardo Fernandes MESQUITA² , Alene Barros OLIVEIRA¹ 

¹Hospital Universitário Walter Cantídio, Ceará; ² Universidade Federal do Piauí, Piauí.

Autor correspondente: Sousa GA. glaydiane.alves@gmail.com

Submetido em: 17-02-23 Reapresentado em: 23-06-2023 Aceito em: 27-06-2023

Revisão por pares duplo cego

Resumo

Objetivo: Identificar, quantificar e classificar, de acordo com o grau de gravidade, as interações medicamentosas potenciais (IMP) presentes nas prescrições de medicamentos orais de pacientes internados em unidade de transplante. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal descritivo e retrospectivo realizado a partir das prescrições de pacientes internados em uma unidade de transplante renal e hepático. Onde foram coletados dados de 831 prescrições e deste total, selecionadas 223, as quais foram submetidas ao rastreamento de possíveis interações do tipo medicamento-medicamento pela ferramenta online *Micromedex*[®]. **Resultados:** As prescrições selecionadas apresentaram entre 1 e 21 medicamentos (média de 8 ± 4), sendo identificadas 216 interações medicamentosas potenciais; deste total, foram encontrados os seguintes resultados quanto à gravidade desses potenciais eventos: maior (62,03 %), moderada (31,94 %) e menor (6,01%). Através da análise realizada, um total de 66,66% (n=46) dos pacientes avaliados, apresentou potenciais interações medicamentosas em suas prescrições, com média de 3,13 IMP por paciente. Foi possível observar que mais de 50% dos pacientes obtiveram interações medicamentosas potenciais em suas prescrições, dentre as quais os imunossupressores foram envolvidos em 49,52% do total de interações. **Conclusão:** Foi possível observar que a alta frequência das interações medicamentosas potenciais nos pacientes transplantados ocorre possivelmente devido a quantidade de medicamentos prescritos concomitantemente, em razão das diversas comorbidades que estes pacientes apresentam, pois quanto maior o número de fármacos prescritos, maior a probabilidade de haver este tipo de interação. As IMP mais presentes foram de gravidade maior, o que ressalta a importância do monitoramento do paciente para a tomada de decisão adequada pelo corpo clínico promovendo segurança ao paciente.

Palavras-chave: Interações medicamentosas; Prescrições de medicamentos; Transplante; Polimedicação.

Evaluation of potential interactions of oral medications prescribed in a kidney and liver transplant unit

Abstract

Objective: To identify, quantify and classify, according to the degree of severity, potential drug interactions (PDI) present in prescriptions for oral medications for patients admitted to a transplant unit. **Methods:** This is a descriptive and retrospective cross-sectional study based on the prescriptions of patients admitted to a kidney and liver transplantation unit. Where data were collected from 831 prescriptions and from this total, 223 were selected, which were submitted to the tracking of possible drug-drug interactions using the online tool *Micromedex*[®]. **Results:** The selected prescriptions had between 1 and 21 drugs (mean of 8 ± 4), with 216 potential drug interactions identified; of this total, the following results were found regarding the severity of these potential events: major (62.03%), moderate (31.94%) and minor (6.01%). Through the analysis carried out, a total of 66.66% (n=46) of the evaluated patients presented potential drug interactions in their prescriptions, with an average of 3.13 PDI per patient. It was possible to observe that more than 50% of patients had potential drug interactions in their prescriptions, among which immunosuppressants were involved in 49.52% of all interactions. **Conclusion:** It was possible to observe that the high frequency of potential drug interactions in transplant patients is possibly due to the amount of drugs prescribed concomitantly, due to the various comorbidities that these patients have, since the greater the number of drugs prescribed, the greater the probability of having this type of interaction. The most common PDIs were of greater severity, which highlights the importance of patient monitoring for adequate decision-making by the clinical staff, promoting patient safety.

Keywords: Drug interactions; Medication prescriptions; Transplant; Polymedication.



Introdução

O transplante é uma técnica cirúrgica que consiste na substituição de um órgão ou tecido doente por outro saudável, podendo ser proveniente de doador vivo ou falecido, promovendo ao receptor, predominantemente portador de doenças crônicas de caráter irreversível ou em estágio final, maior qualidade de vida¹. Nesse cenário, os imunossupressores têm favorecido de forma considerável o sucesso dos transplantes através da diminuição da ocorrência de rejeições agudas e crônicas proporcionando, desta forma, maior sobrevida do enxerto^{2,3}.

A farmacoterapia de pacientes transplantados, constantemente está suscetível a regimes terapêuticos onde há a utilização concomitante de imunossupressores com outras classes de medicamentos, visto que esses pacientes necessitam de diversos fármacos de uso contínuo, devido a doenças de base tais como a hipertensão, diabetes, dislipidemias, entre outras. Com isso, a administração de múltiplos agentes farmacológicos está sujeita a ocorrência de interações medicamentosas, cujos efeitos podem ser benéficos e até certo ponto esperados, porém em outros casos, podem gerar resultados indesejáveis, que vão desde a ineficácia do tratamento proposto até eventos adversos graves^{4,5}.

A interação medicamentosa é definida como uma resposta farmacológica ou clínica causada pela interação de medicamento-medicamento, medicamento-alimento, medicamento-substância química, medicamento-exame laboratorial e não laboratorial, medicamento-planta medicinal, cujo resultado final pode ser a alteração dos efeitos desejados ou a ocorrência de efeitos adversos⁶.

A ocorrência destas interações no ambiente hospitalar, detém grande importância clínica e de saúde pública, uma vez que pode afetar a efetividade da farmacoterapia e aumentar a morbimortalidade dos pacientes transplantados. Estas interações são consideradas eventos adversos evitáveis, passíveis de prevenção e de intervenção^{7,8,9}. Em pacientes transplantados, as interações medicamentosas potenciais (IMP) do tipo medicamento-medicamento podem assumir um papel de destaque no manejo clínico desses pacientes.

Nesta perspectiva, destaca-se o papel do farmacêutico clínico conhecendo o perfil farmacoterapêutico e identificando as principais classes de medicamentos prescritos e as interações medicamentosas, pois essas informações possibilitam ações de saúde e estratégias que possam amenizar possíveis problemas relacionados a medicamentos (PRM), promovendo o uso racional e a otimização da farmacoterapia^{10,11}. Posto isto, este estudo teve como objetivo identificar, quantificar e classificar de acordo com o grau de gravidade, por meio da ferramenta escolhida para análise, as interações medicamentosas potenciais presentes nas prescrições de medicamentos orais de pacientes internados em unidade de transplante.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal descritivo e retrospectivo realizado a partir das prescrições de pacientes internados no período de março a abril de 2022 em uma unidade de transplante renal e hepático do Hospital Universitário do Estado do Ceará, instituição pública referência no serviço de transplantes, com foco nas potenciais interações medicamento-medicamento. O presente trabalho foi aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa sob o CAAE (56178022.9.0000.5045) de acordo com a resolução nº 466 do Conselho Nacional de Saúde.

A coleta de dados foi feita no mês subsequente a internação dos pacientes, sendo a avaliação realizada com base no sistema *Micromedex*[®] (ferramenta de apoio na tomada de decisões que consiste em um instrumento desenhado para apoiar o trabalho clínico no espaço de atenção ao paciente) o qual analisa os dados que foram publicados, enfatizando conceitos baseados em evidências, presentes em trabalhos científicos revisados por pares, fornecendo assim, avaliação dos atributos da documentação¹².

Após a identificação, a classificação das interações medicamentosas foi realizada quanto ao grau de gravidade, sendo classificadas em: maior, podendo ser fatal e/ou exigir intervenção médica para minimizar ou prevenir efeitos graves; moderado, podendo resultar em exacerbação da condição do paciente e/ou requerer uma terapia alternativa; menor, tem efeitos clínicos limitados; e contraindicado, onde os medicamentos são contraindicados para uso concomitante¹³.

A análise das potenciais interações medicamentosas foi realizada por paciente, sendo selecionadas apenas receitas médicas que não se repetiam no decorrer da internação e que atenderam ao critério de inclusão de uso de medicamentos por via oral, nas formas de comprimido, cápsula, drágea, solução, suspensão e pó. Foram excluídas as prescrições contendo apenas medicamentos administrados por demais vias e os medicamentos prescritos que não constam no banco de dados selecionado para avaliação de possíveis interações (vitaminas do complexo B, dipirona, bromoprida, aspartato de ornitina, gliclazida, cloreto de magnésio, poliestirenosulfonato de cálcio e ácido ursodesoxicólico).

Sendo assim, foram coletados dados de 831 prescrições e deste total, selecionadas 223, as quais foram submetidas ao rastreamento pela ferramenta online *Micromedex*[®] e realizada identificação das classes de medicamentos envolvidos nas interações medicamentosas potenciais através da classificação ATC (Anatomic, Therapeutic, Chemical Classification)¹⁴. Variáveis como sexo, idade e os medicamentos prescritos por via oral no sistema de prontuário eletrônico utilizado pela instituição também foram coletadas.

O tamanho da amostra foi calculado utilizando os seguintes critérios: intervalo de confiança de 95%, precisão de 5% e valor estatístico Z de 1,96¹⁵. Deste modo, o tamanho mínimo da amostra para o número de prescrições necessárias para analisar a prevalência de potenciais interações medicamentosas com confiança de 95% foi de 217, resultado atingido no delineamento experimental proposto.

Os dados coletados foram tabulados em uma planilha do *Microsoft Excel*[®] 2010 versão 5.0. As variáveis contínuas foram expressas em média \pm desvio padrão (D.P) e as variáveis categóricas em porcentagem.

Resultados

Os resultados obtidos demonstraram que as 223 prescrições incluídas na análise corresponderam a 69 pacientes internados na unidade. Dos 69 pacientes, 53,62% (n=37) eram homens e 46,37% (n=32) mulheres, com idade entre 19 a 81 anos (média de 54 \pm 14,7) (tabela 1).



Tabela 1. Características demográficas de pacientes internados em uma unidade de transplante.

Características	n (%)
Homens	37 (53,62)
Mulheres	32 (46,37)
Idade em anos	54 ± 14,7
Medicamentos via oral por prescrição	8 ± 4
Número total de pacientes	69

Fonte: elaborado pelo autor.

As prescrições selecionadas continham entre 1 e 21 medicamentos (média de 8 ± 4), onde identificou-se 216 potenciais interações medicamentosas pela plataforma *Micromedex*®, sendo 62,03% de gravidade maior, 31,94% moderada e 6,01% menor (tabela 2).

Tabela 2. Classificação das potenciais interações medicamentosas segundo o grau de gravidade.

Interação Medicamentosa Potencial	n (%)
IMP maior	134 (62,03)
IMP moderada	69 (31,94)
IMP menor	13 (6,01)
Contra indicado	2 (0,93)
Número total de IMP	216

Fonte: elaborado pelo autor.

Nas prescrições que continham três ou mais medicamentos, a incidência de interação medicamentosa potencial foi de 82,6%, enquanto nas prescrições com menos de três medicamentos a ocorrência de IMP foi de 5%. A matriz de correlação de Spearman mostrou que a associação entre o número de medicamentos prescritos e o número de IMP foi significativa (p -valor < 0,001), o coeficiente de correlação linear foi de 0,797, considerado forte, o intervalo de confiança usado foi de 95%¹⁶.

Através da análise realizada, um total de 66,66% (n=46) dos pacientes avaliados, apresentaram potenciais interações medicamentosas em suas prescrições, com média de 3,13 IMP por paciente, sendo as mesmas, distribuídas em todas as categorias de gravidade, consistindo em uma variação de 1 a 13 de gravidade maior (média de 1,94 ± 2,60 interações/paciente), 1 a 6 moderada (média de 1 ± 1,57 interação/paciente) e 1 a 2 menor (média de 0,18 ± 0,46 interação/paciente).

A distribuição percentual das principais interações medicamentosas contidas nas prescrições dos pacientes avaliados está representada nas tabelas 3 e 4.

Tabela 3. Prevalência das potenciais interações medicamentosas segundo o grau de gravidade maior.

Interações medicamentosas potenciais de gravidade maior	n (%)
Sirolimo X Tacrolimo	114 (10,44)
Anlodipino X Tacrolimo	12 (8,95)
Ácido acetilsalicílico X Tacrolimo	9 (6,71)
Omeprazol X Tacrolimo	8 (5,97)
Domperidona X Tacrolimo	7 (5,22)
Atenolol X Clonidina	6 (4,47)
Amiodarona X Tacrolimo	5 (3,73)
Amiodarona X Sulfametoxazol+trimetoprima	4 (2,98)
Micofenolato de sódio X Pantoprazol	3 (2,23)
Ácido acetilsalicílico X Furosemida	3 (2,23)

Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 4. Prevalência das potenciais interações medicamentosas segundo o grau de gravidade moderada.

Interações medicamentosas potenciais de gravidade moderada	n (%)
Micofenolato de sódio X Sulfato ferroso	7 (10,14)
Pantoprazol X Sulfato ferroso	7 (10,14)
Carvedilol X Clonidina	4 (5,79)
Levotiroxina X Pantoprazol	4 (5,79)
Ácido acetilsalicílico X Carvedilol	3 (4,34)
Nifedipino X Tacrolimo	3 (4,34)
Sevelamer X Tacrolimo	3 (4,34)
Ácido acetilsalicílico X Prednisona	2 (2,89)
Levotiroxina X Sinvastatina	2 (2,89)
Pantoprazol X Varfarina	2 (2,89)

Fonte: elaborado pelo autor.

Entre os medicamentos mais prescritos para os pacientes avaliados, destacaram-se tacrolimo (53,62%), sirolimo (20,28%) e micofenolato de sódio (17,39%) pantoprazol (23,18%), ácido acetilsalicílico (17,39%) e anlodipino (15,94%).

Dos 92 fármacos identificados nas prescrições, 56,52% (52/92) foram envolvidos nas IMP detectadas, equivalendo a 4,15 interações/fármaco (216/52). Os imunossupressores estão relacionados a 49,54% (107/216) destas IMP, sobressaindo-se quanto aos demais medicamentos, conforme a tabela 5.

Tabela 5. Utilização da classificação ATC para identificação das classes de medicamentos mais envolvidas nas interações medicamentosas potenciais.

Medicamento	Código ATC	Grupo farmacológico	n (%)
Tacrolimo	L04	Imunossupressor	77 (35,65)
Ácido acetilsalicílico	N02	Analgésico	24 (11,11)
Amiodarona	A02	Terapia cardíaca	21 (9,72)
Pantoprazol	A02	Transtorno relacionado ao ácido	20 (9,26)
Sulfato ferroso	B03	Preparações antianêmicas	19 (8,80)
Sirolimo	L04	Imunossupressor	15 (6,94)
Micofenolato de sódio	L04	Imunossupressor	15 (6,94)
Anlodipino	C08	Bloqueadores dos canais de cálcio	14 (6,48)
Fluoxetina	N06	Psicoanaléptico	12 (5,56)
Clonidina	C02	Anti-hipertensivo	11 (5,09)

Fonte: elaborado pelo autor.



Discussão

A análise realizada possibilitou a avaliação dos riscos que estão relacionados às prescrições com múltiplos medicamentos que envolvem as potenciais interações medicamento-medicamento de uma unidade de transplante, que acontece devido ao tratamento das inúmeras comorbidades em pacientes transplantados. Foi possível observar que o tipo de interação identificada mais prevalente foi a de gravidade maior, seguida de gravidade moderada e menor.

A potencial interação medicamentosa mais frequente de gravidade maior foi devido à associação entre sirolimo e tacrolimo. Esta combinação possui interação farmacodinâmica, pois competem pela mesma proteína de ligação celular (FKBP12), além disso, o uso concomitante entre estes dois fármacos pode aumentar o risco de eventos adversos como nefrotoxicidade, trombose da artéria hepática, redução do potencial de cicatrização de feridas, hiperlipidemia, diabetes^{17,18,19}.

A segunda IMP mais encontrada de gravidade maior foi através da combinação entre anlodipino e tacrolimo. O uso simultâneo destes dois medicamentos pode influenciar em fatores farmacocinéticos, visto que, os bloqueadores dos canais de cálcio, especialmente as dihidropiridina (anlodipino) possuem ação inibitória do CYP3A4. Nesta circunstância pode haver redução da metabolização e conseqüentemente possível aumento do nível sérico do tacrolimo, podendo colaborar com alterações clínicas significativas devido ao aumento da exposição ao imunossupressor²⁰.

Também encontrada como IMP de gravidade maior foi à associação entre omeprazol e tacrolimo. O primeiro é um medicamento metabolizado pelo CYP450, processo que pode causar inibição competitiva da enzima podendo interferir no metabolismo de outros fármacos como o tacrolimo, sirolimo e everolimo, e conseqüentemente aumentar a concentração sérica desses imunossupressores²¹.

Quanto às potenciais interações medicamentosas classificadas como moderadas, destacou-se com maior frequência a interação relativa ao uso de sulfato ferroso e pantoprazol. Neste caso pode haver possível alteração farmacocinética relacionada à redução da absorção de ferro devido ao aumento do pH gastrointestinal mediante a administração do pantoprazol²².

Em relação à associação entre sulfato ferroso e micofenolato de sódio, responsável pela segunda IMP moderada mais detectada, não foram encontrados na literatura evidências que expliquem o mecanismo de ação envolvido. Entretanto, alguns estudos mostram que a administração de ferro com micofenolato de mofetila (fármaco pertencente à mesma classe farmacológica do micofenolato de sódio) não gerou alteração significativa nas concentrações plasmáticas dos pacientes avaliados^{23,24,25}.

A administração concomitante de vários medicamentos por via oral trata-se de uma problemática significativa relacionada à farmacoterapia segura. A polifarmácia acomete principalmente os pacientes idosos, com comorbidades crônicas, assim como pacientes com internação hospitalar prolongada^{11,26}. A polifarmácia pode favorecer a ocorrência das interações medicamento-medicamento, ocasionando alterações que podem afetar a absorção, distribuição e eliminação dos fármacos envolvidos no tratamento, potencializar o efeito terapêutico, reduzir a eficácia do medicamento ou estimular o aparecimento de reações adversas²⁷.

Através da classificação ATC foi possível observar que as classes medicamentosas envolvidas em quase a totalidade das potenciais interações medicamento-medicamento constatadas também são

as mais prescritas para os pacientes transplantados. Isto mostra a influência que estes medicamentos de uso contínuo podem apresentar, considerando o risco de ocorrer alterações clínicas indesejáveis. Portanto, salienta-se a importância relacionada à prevalência destas IMP na unidade de transplante, primando a relevância do trabalho da equipe multidisciplinar na prevenção de possíveis danos ao paciente.

Destarte, algumas intervenções podem ser realizadas pelo farmacêutico, otimizando a abordagem clínica quanto aos eventos adversos relacionados à IMP como a avaliação prévia do mecanismo de ação dos fármacos e suas potenciais interações, monitorização do paciente, aprazamento adequado dos medicamentos prescritos, suspensão ou substituição de medicamentos e ajustes de doses com o objetivo de evitar prejuízos à saúde do paciente.

Conclusão

Através deste estudo foi possível observar que a alta frequência das interações medicamentosas potenciais nos pacientes transplantados ocorre possivelmente devido a quantidade de medicamentos prescritos concomitantemente em razão das diversas comorbidades que estes pacientes apresentam, pois quanto maior o número de fármacos prescritos maior a probabilidade de haver este tipo de interação. Algumas ferramentas informatizadas como o *Micromedex*[®] podem ser utilizadas para favorecer a administração segura de fármacos.

As IMP mais presentes foram de gravidade maior, o que ressalta a importância do monitoramento do paciente para a tomada de decisão adequada pelo corpo clínico. É importante frisar que os estudos realizados sobre o uso de medicamentos em ambiente hospitalar com foco nas interações medicamentosas podem contribuir de forma significativa para a elaboração de novas estratégias que possam prevenir ou reduzir danos à saúde do paciente.

Neste cenário, é fundamental a atuação da equipe multidisciplinar, destacando-se o papel do farmacêutico na avaliação clínica dos medicamentos prescritos, identificando potenciais interações destes medicamentos promovendo a segurança do paciente. Ademais, é válido reforçar a importância da educação em saúde dos profissionais no ambiente hospitalar objetivando o uso racional de medicamentos.

Fontes de financiamento

O estudo não recebeu financiamento para sua realização.

Colaboradores

Os autores GAS e ABO participaram da elaboração do projeto, revisão crítica do conteúdo intelectual, GAS, ABO, RFM contribuíram com a análise e interpretação dos dados, GAS, ABO, DTFM, JACS, LMO participaram da redação do artigo.

Agradecimentos

A Unidade de Farmácia Clínica do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (HUWC-UFC).

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses em relação a este artigo.



Referências

1. Aliança Brasileira pela Doação de Órgãos e Tecidos (ADOTE). Informe-se, 2021. Disponível em: <https://www.adote.org.br/informe-se>. Acesso em: 01 de março de 2022.
2. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 5, de 22 de junho de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Imunossupressão no Transplante Hepático em Adultos. Disponível em: . Acesso em: 13/03/2022.
3. Kahan BD, Koch SM. Current immunosuppressant regimens: considerations for critical care. *Current opinion in critical care*. 2001;7(4): 242-250. DOI: 10.1097/00075198-200108000-00006.
4. Leone R, Magro L, Moretti U, *et al.* Identifying adverse drug reactions associated with drug-drug interactions: data mining of a spontaneous reporting database in Italy. *Drug Saf*; 33:667-75. DOI: 10.2165/11534400-000000000-00000.
5. Pirmohamed M. Drug-drug interactions and adverse drug reactions: separating the wheat from the chaff. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2010; 122(3): 62-64. DOI: 10.1007/s00508-010-1309-1.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 47 de 08 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. Disponível em: https://mooc.campusvirtual.fiocruz.br/rea/medicamentos-da-biodiversidade/RDC_47_09.pdf. Acessado em 02 de março 2022.
7. Monteiro C, Marques FB, Ribeiro CF. Interações medicamentosas como causa de iatrogenia evitável. *Rev Port Clin Geral*. 2007;23:63-73. DOI: 10.32385/rpmgf.v23i1.10322.
8. Grattagliano I, Portincasa P, D'Ambrosio G, *et al.* Avoiding drug interactions: Here's help. *J Fam Pract*. 2010;59(6):322-9. PMID: 20544064.
9. Akbulut M, Urun Y. Onco-cardiology: Drug-drug interactions of antineoplastic and cardiovascular drugs. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;145:102822. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.102822.
10. Al-hajje AH, Atoui F, Awada S, *et al.* Drug-related problems identified by clinical pharmacist's students and pharmacist's interventions. *Ann Pharm Fr*. 2012;70(3):169-176. DOI: 10.1016/j.pharma.2012.02.004.
11. Melgaço TB, Carrera JS, Nascimento DEB, *et al.* Polifarmácia e ocorrências de possíveis interações medicamentosas. *Rev Para Med*. 2011;25(1). ID: lil-609164.
12. IBM Micromedex® Solutions. Drug Interactions Policy. Disponível em: <https://www.ibm.com/downloads/cas/ZVLXDL7X>. Acesso em: 20 de agosto de 2022.
13. Micromedex®. Truven health analytics LLC. Abril de 2017. Disponível em: <https://www.periodicos.capes.gov.br/images/documents/Micromedex%20UserGuide.pdf>. Acesso em: 09 de agosto de 2022.
14. World Health Organization Collaborating Centre For Drug Statistics Methodology (WHOCC). Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC Code). Disponível em: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/. Acesso em: 01 de junho de 2022.
15. Miot HA. Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2011;10:275-278. DOI: 10.1590/S1677-54492011000400001.
16. Baba RK, Vaz MSMG, Costa J. Agrometeorological data correction using statistical methods. *Rev Bras Meteorol*. 2014;29(4):515-526. DOI: 10.1590/0102-778620130611.
17. Astagraf XL (tacrolimus). Astellas Pharma US, Inc. Disponível em: <https://www.astellas.com/us/system/files/astagraf-xl-prescribing-information.pdf>. Acessado em: 02 de agosto 2022.
18. Lo A, Egidi MF, Gaber LW, *et al.* Observations on the use of sirolimus and tacrolimus in high-risk renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2003; 35(3):S105-S108. DOI: 10.1016/s0041-1345(03)00238-0.
19. RAPAMUNE (sirolimus). Wyeth Pharmaceuticals. Disponível em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=3275b824-3f82-4151-2ab2-0036a9ba0acc>. Acesso em: 02 de agosto 2022.
20. Zuo X, Zhou Y, Zhang B, *et al.* Effect of CYP3A5*3 polymorphism on pharmacokinetic drug interaction between tacrolimus and amlodipine. *Drug Metabolism Pharmacokinetics*. 2013;28(5):398-405. DOI: 10.2133/dmpk.dmpk-12-rg-148.
21. Bremer SCB, Reinhardt L, Sobotta M, *et al.* Pantoprazole Does not Affect Serum Trough Levels of Tacrolimus and Everolimus in Liver Transplant Recipients. *Front Med*. 2018;5:320. DOI: 10.3389/fmed.2018.00320.
22. Tran-duy A, Connell NJ, Vanmolkot FH, *et al.* Use of proton pump inhibitors and risk of iron deficiency: a population-based case-control study. *J Intern Med*. 2019;285(2):205-214. DOI: 10.1111/joim.12826.
23. Mudge DW, Atcheson B, Taylor PJ, *et al.* The effect of oral iron administration on mycophenolate mofetil absorption in renal transplant recipients: a randomized, controlled trial. *Transplantation*. 2004;77(2):206-209. DOI: 10.1097/01.TP.0000100446.44001.00.
24. Lorenz M, Wolzt M, Weigel G, *et al.* Ferrous sulfate does not affect mycophenolic acid pharmacokinetics in kidney transplant patients. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(6):1098-1103. DOI: 10.1053/j.ajkd.2004.03.021.
25. Ducray PS, Banken L, Gerber M, *et al.* Absence of an interaction between iron and mycophenolate mofetil absorption. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62(4):492-5. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2005.02541.
26. Moura CS, Ribeiro AQ, Magalhães SMS. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições médicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (Brasil). *Lat Am J Pharm*. 2007;26(4):596-601.
27. Drug Interactions Checker. Drug information Online. Disponível em: https://www.drugs.com/drug_interactions.html. Acesso em: 01 de junho de 2022.

