

ANÁLISES DE POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NO HOSPITAL REGIONAL DE ASSIS - SP

POTENTIAL DRUG INTERACTIONS ANALYSIS IN INTENSIVE THERAPY UNIT OF ASSIS REGIONAL HOSPITAL - SP

¹CARVALHO, L M; ²VIEL, A M

¹Universidade Paulista – UNIP, Assis, São Paulo, Brasil; ²Instituto de Química de Araraquara, Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, Brasil.

RESUMO

Interações medicamentosas (IMs) são eventos clínicos que ocorrem quando o efeito de um fármaco é modificado pelo uso concomitante com outro fármaco ou alimento. O objetivo do presente trabalho é analisar as prescrições médicas emitidas para os pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) adulta do Hospital Regional de Assis-SP, as possíveis interações medicamentosas, juntamente com suas doses e classe. No total 7.339 medicamentos foram contabilizados, sendo representados por 125 tipos diferentes. Destes tipos, 20 fármacos foram prescritos acima da dosagem máxima diária permitida de acordo com a Anvisa. Foram analisadas 734 prescrições médicas e as interações medicamentosas foram reconhecidas com base no site Drugs.com classificado de acordo com o grau de risco gerado pela combinação: grave, moderada ou leve. Identificados 901 IMs leves, 4.063 IMs moderadas e 885 IMs graves totalizando 5.849 potenciais IMs. Dentre as prescrições analisadas foram apuradas 92 IMs graves diferentes destacando-se a interação entre ácido acetilsalicílico + enoxaparina, registrada em 100 prescrições; 354 diferentes IMs moderadas, sendo a interação entre fentanila + midazolam a mais recorrente, registrada em 183 prescrições; e 60 diferentes IMs leves, com a associação entre o ácido acetilsalicílico + omeprazol a mais frequente, registrada em 154 prescrições. Os pacientes em UTI apresentam alta prevalência de potenciais interações medicamentosas e o acompanhamento do profissional farmacêutico no tratamento clínico do paciente auxilia a evitar as interações negativas entre os fármacos prescritos, otimizando a terapêutica medicamentosa e consequentemente aumentando a segurança e efetividade do tratamento, além de diminuir os riscos e o tempo de internação.

Palavras-chave: Unidade de Terapia Intensiva; Comorbidade; Interação Farmacológica; Toxicidade.

ABSTRACT

Drug Interactions (DIs) are clinical events that are performed when the effect of one drug is modified by concomitant use with another drug or food. This research is analyzing the medical conditions issued to patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU) of the Regional Hospital of Assis-SP. In total 7,339 medicines were accounted for, represent by 125 different types. Of these types, 20 drugs were prescribed according to the maximum dosage allowed by Anvisa. A total of 734 prescriptions were analyzed and drug interactions were recognized based on the Drugs.com website, classified by the degree of risk from the combination: major, moderate or minor. It was identified 901 minor DIs, 4,063 moderate DIs, and 885 major DIs totaling 5,849 DIs. Among the prescriptions analyzed, 92 different major DIs were identified, highlighting the interaction between acetylsalicylic acid and enoxaparin, recorded in 100 prescriptions; 354 different moderate DIs, the most recurrent interaction being fentanyl and midazolam, recorded in 183 prescriptions; and 60 different minor DIs, with the most frequent association between acetylsalicylic acid and omeprazole, recorded in 154 prescriptions. ICU patients have a high prevalence of potential drug interactions and the pharmacist's monitoring in the patient's clinical treatment assist to avoid negative interactions between the prescribed drugs, optimizing the drug therapy and consequently increasing the treatment's safety and effectiveness, reducing the risks and period of hospitalization as well.

Keywords: Intensive Care Unit; Comorbidity; Pharmacological Interaction; Toxicity.

INTRODUÇÃO

A utilização de vários medicamentos visa aumentar a eficácia terapêutica e tratar doenças coexistentes (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012), porém quanto maior o número de medicamentos administrados, maiores são as chances de interações medicamentosas (IMs) e de efeitos colaterais (HUF; LOPES; ROZENFELD, 2000; BRASIL, 2010; MIBIELLI et al., 2014). A incidência de interações medicamentosas entre os pacientes que recebem poucos fármacos pode variar de 3% a 5%, enquanto entre os pacientes que recebem de 10 a 20 fármacos, essa incidência pode ser de até 20% (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

A medicina intensiva é caracterizada pela rigorosa assistência aos pacientes críticos com doenças potencialmente fatais, ou que estão em grande risco de falência de órgãos vitais. Os cuidados com pacientes na UTI requerem suporte e monitoração contínua, a fim de garantir uma recuperação adequada (BARBOSA et al., 2014). Esses pacientes são considerados de alto risco para erros de medicação, reações adversas a medicamentos (KLOPOTOWSKA *et al.*, 2010; RIVKIN; YIN, 2011) e para potenciais IMs, pois demandam grande número de fármacos prescritos, tempo prolongado de tratamento (HANSTEN; HORN, 2001; SILVA *et al.*, 2018), utilização de medicamentos de alto risco, além de alta frequência de alterações na farmacoterapia (SILVA *et al.*, 2018). Também apresentam quadros clínicos mais graves e instabilidades geradas pelas patologias, que requerem administração de medicamentos simultâneos e com maior frequência de associações, fatores diretamente ligados ao maior risco de IMs (NEVES; COLET, 2015).

Considerando a prática da politerapia em pacientes hospitalizados em Unidades de Terapia Intensiva e as complicações geradas por IMs, o presente trabalho tem como objetivo investigar através da análise das prescrições médicas emitidas para os pacientes internados na UTI adulta do Hospital Regional de Assis-SP (HRA-SP), as possíveis interações medicamentosas entre os fármacos prescritos em associações, juntamente com suas doses, a fim de reduzir a exposição desses pacientes às prescrições que contenham associações irregulares de medicamentos, promovendo a saúde e maior segurança durante a farmacoterapia.

MATERIAL E MÉTODOS

A coleta dos dados para a pesquisa foi realizada na farmácia do Hospital Regional de Assis-SP, que dispõe de um total de 115 leitos de internação hospitalar nas diversas especialidades, sendo 10 leitos da UTI adulta. Foram analisadas as prescrições médicas emitidas aos pacientes internados na UTI, durante os meses de janeiro a março de 2019. Os medicamentos contabilizados foram listados conforme a classificação e nomenclatura obedecendo ao sistema Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) (WHO, 2019). Os medicamentos que não constavam no banco de dados da ATC foram classificados conforme o Manual Farmacêutico do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (2019). As potenciais interações medicamentosas nas prescrições médicas analisadas foram identificadas com auxílio da base de dados Drugs (DRUG INTERACTIONS CHECKER, 2019) e classificadas quanto à gravidade da interação em leve, moderada ou grave.

Foram respeitados os requisitos quanto à confidencialidade e ao sigilo das informações, de acordo com as determinações feitas pela Resolução no 466/2012 do Comitê de Ética do Conselho Nacional de Saúde (Brasil, 2012). O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa sendo aprovado com o número 3.065.411, CAAE: 01469218.7.0000.5512.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o período do estudo foram emitidas 734 prescrições médicas aos pacientes internados na UTI do HRA-SP, totalizando 7.339 fármacos prescritos, que foram listados por seus nomes genéricos e classificados obedecendo ao sistema Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) (WHO, 2019). Foram identificados 125 fármacos diferentes e 55 diferentes classes farmacológicas, conforme Quadro 1.

Quadro 1. Classificação terapêutica dos medicamentos prescritos (n=125) conforme a Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) (WHO, 2019)

Classificação ATC	Medicamento prescrito
A02B – Agentes de tratamento para úlcera péptica	Omeprazol, Ranitidina,
A03A – Distúrbios gastrointestinais	Simeticona
A03B – Beladona e derivados	Escopolamina
A03F – Propulsivos	Bromoprida, Domperidona, Metoclopramida
A04A – Antieméticos e antinauseantes	Dimenidrato, Ondansetrona
A06A – Laxativos	Bisacodil, Lactulose
A07D – Antipropulsivo	Loperamida
A10B – Hipoglicemiantes	Glibenclamida, Metformina,
B01A – Agentes antitrombóticos	Ácido Acetilsalicílico, Clopidogrel, Enoxaparina, Heparina
B05B – Substitutos do sangue	Manitol
C01A – Glicosídeos cardíacos	Deslanosídeo, Digoxina
C01B – Antiarrítmicos	Amiodarona, Propafenona
C01C – Estimulantes cardíacos	Dobutamina, Norepinefrina,
C01D – Vasodilatadores para doenças cardíacas	Isossorbida,
C02A – Agente antiadrenérgico	Clonidina
C02C – Antagonistas alfa-adrenérgicos	Doxazosina,
C02D – Agentes que atuam na musculatura lisa das artérias	Hidralazina, Minoxidil, Nitroprussiato de sódio
C03A – Diuréticos tiazídicos	Hidroclorotiazida
C03C – Diuréticos de alça	Espironolactona, Furosemida
C07A – Beta-bloqueadores	Atenolol, Carvedilol, Propanolol
C08C – Bloqueador dos canais de cálcio	Anlodipino, Nifedipino, Nimodipina
C09A – Inibidores da ECA	Captopril, Enalapril, Losartana
C09C – Bloqueador dos receptores de angiotensina II	Valsartana

C10A – Inibidores da HMGCoa redutase – Estatinas	Atorvastatina, Sinvastatina
G04B – Urológicos	Sildenafil
G04C – Inibidor da testosterona 5-alfa-redutase	Finasterida
H01B – Hormônios do lobo pituitário posterior	Desmopressina
H02A – Corticoides	Dexametasona, Hidrocortisona, Prednisona
H03A – Hormônios Tireoidianos	Levotiroxina
J01A – Tetraciclina	Tigeciclina, Tetraciclina
J01D – Antibacterianos beta-lactâmicos	Cefazolina, Cefepima, Ceftriaxona, Cilastatina, Imipenem, Meropenem, Piperaciclina, Tazobactam
J01E – Sulfonamidas e trimetropina	Sulfadiazina, Sulfametoxazol, Trimetropina
J01F – Macrolídeos e lincosaminas	Azitromicina, Clindamicina
J01G – Aminoglicosídeos	Amicacina, Gentamicina
J01M - Quinolonas	Ciprofloxacino, Moxifloxacino
J01X – Outros antibacterianos	Metronidazol, Vancomicina
J02A – Antimicótico	Fluconazol, Micafungina
J04A – Tuberculostático	Etambutol, Isoniazida, Pirazinamida, Rifampicina
J05A – Antivirais de ação direta	Atazanavir, Dolutegravir, Lamivudina, Ritonavir, Tenofovir, Zidovudina
M03A – Relaxante muscular	Pancurônio
M04A – Antigotosos	Alopurinol
N01A – Anestésicos	Fentanila, Propofol,
N02A – Analgésicos e antipiréticos	Acetaminofem, Dipirona
N02A – Opioides	Morfina, Tramadol
N03A – Antiepiléticos	Carbamazepina, Clonazepam, Fenitoína, Fenobarbital, Gabapentina, Valproato

N05A – Antipsicótico	Clorpromazina, Clozapina, Haloperidol
N05B – Ansiolíticos	Bromazepam, Diazepam
N05C – Hipnóticos e sedativos	Midazolam, Tiopental
N06A – Antidepressivo	Amitriptilina, Escitalopram, Fluoxetina, Sertralina
P01B – Antimaláricos	Pirimetamina
R03A – Adrenérgicos	Formoterol, Terbutalina
R03D – Antiasmático xantina	Aminofilina
R05C – Expectorantes	Acetilcisteína
R06A – Anti-histamínico	Prometazina
S01A – Antibióticos	Polimixina B Sulfato

Os medicamentos ceftazidima, cetoprofeno, eritropoietina, petidina, propatilnitrato e bromexina não constavam no banco de dados da ATC e foram classificados de acordo com o Manual Farmacêutico do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (2019), respectivamente em antimicrobiano, anti-inflamatório não esteroide, fator de crescimento hematopoiético, analgésico opioide, vasodilatador e agente mucolítico.

Aproximadamente 78% das prescrições apresentaram uma variação de 6 a 12 medicamentos por prescrição e uma média de 7,9 possíveis IMs, o que foi também observada em uma pesquisa realizada em Minas Gerais (MOURA; RIBEIRO; MAGALHÃES, 2007), onde o número de medicamentos por prescrição variou de 2 a 14, e a média de interações medicamentosas por prescrição também foi de 7,9. Outro estudo (SEHN, et al. 2003) constatou que 80% dos pacientes hospitalizados receberam prescrições que continham mais de dez medicamentos, com a possibilidade de 7,3 potenciais IMs por prescrição.

O medicamento prescrito com maior frequência na UTI do HRA-SP durante o estudo foi a dipirona sódica, presente em 640 prescrições. A dipirona é analgésica e antipirética (ANVISA, 2019) e sua comercialização está proibida em muitos países como nos Estados Unidos e na Suécia, pois conforme a Food and Drug Administration (2019), pode causar choques anafiláticos com mais se frequência comparada ao analgésico acetaminofem, seu principal concorrente.

As prescrições médicas analisadas apresentaram dosagens variadas e foram constatados que 15 medicamentos excederam a dosagem máxima recomendada

pela Anvisa (2019) (Tabela 1), e desses, sete apresentaram dosagens até duas vezes maior que o recomendado. De modo geral a exposição a doses excessivas pode acarretar em intoxicações medicamentosas resultantes de mecanismos complexos, que podem estar relacionados às características do indivíduo, aos processos farmacodinâmicos e farmacocinéticos e as propriedades farmacêuticas do medicamento, causando danos fisiológicos no organismo desse paciente (MATOS; NASCIMENTO, 2008).

Tabela 1. Medicamentos prescritos com dosagens acima do recomendado (n=15)

Medicamento	Dosagem prescrita pelo	Dosagem máxima
	HRA-SP UTI adulta	recomendada
Anlodipino	20mg/dia	10mg/dia
Atenolol	200mg/dia	100mg/dia
Diazepam	30mg/dia	20mg/dia
Dolutegravir	200mg/dia	100mg/dia
Fenitoína	750mg/dia	600mg/dia
Losartan Potássico	200mg/dia	100mg/dia
Meropenem	8g/dia	6g/dia
Metoclopramida	40mg/dia	30mg/dia
Midazolam	600mg/dia	200mg/dia
Nimodipina	360mg/dia	90mg/dia
Ranitidina	450mg/dia	300mg/dia
Simeticona	600mg/dia	500mg/dia
Sulfadiazina	6g/dia	4g/dia
Tramadol	450mg/dia	400mg/dia
Vancomicina	4g/dia	2g/dia
Total de prescrições		15

Foram identificadas 885 potenciais interações medicamentosas graves, sendo estas de 92 tipos diferentes. Dentre as potenciais interações medicamentosas graves (Tabela 2), a associação entre o ácido acetil salicílico (AAS) e a enoxaparina ocorreu em maior frequência, presente em 100 prescrições médicas.

Tabela 2. Principais potenciais interações medicamentosas graves

Fármaco 1	Fármaco Associado	Número de prescrições com a respectiva interação
Ácido acetil salicílico	Enoxaparina	100
Fenitoína	Fentanila	68
Clopidogrel	Enoxaparina	56
	Omeprazol	51
Haloperidol	Prometazina	37

A interação é classificada como farmacodinâmica, no qual os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) como o AAS podem potencializar o risco de complicações hemorrágicas associado aos fármacos anticoagulantes, como a enoxaparina. Os AINEs interferem na agregação plaquetária e podem prolongar o tempo de sangramento em indivíduos saudáveis, além de ter um importante significado clínico quando combinados com os efeitos inibitórios dos anticoagulantes, na cascata de coagulação (DRUG INTERACTIONS CHECKER, 2019).

Foram identificadas 4.063 potenciais interações medicamentosas moderadas, sendo estas de 354 tipos diferentes. Dentre as interações moderadas (Tabela 3) destaca-se a associação entre fentanila e midazolam, identificada em 183 prescrições, que embora seja amplamente difundida na literatura, essa combinação ainda é comumente prescrita em função de seu potente efeito sedativo.

Tabela 3. Principais potenciais interações medicamentosas moderadas

Fármaco 1	Fármaco Associado	Número de prescrições com a respectiva interação
Fentanila	Midazolam	183
Furosemida	Omeprazol	147
Ácido acetil salicílico	Heparina	113
Midazolam	Omeprazol	103
Ácido acetil salicílico	Clopidogrel	100

Os efeitos depressores do SNC podem ser aumentados em pacientes que fazem uso de múltiplos medicamentos que causam esses efeitos, especialmente em pacientes idosos ou debilitados, como ocorre na UTI. Durante o uso concomitante desses medicamentos, os pacientes devem ser monitorados quanto à possibilidade de depressão respiratória (DRUG INTERACTIONS CHECKER, 2019). Lima e Cassiani (2009) analisaram prescrições de um hospital universitário do Ceará e verificaram que 72% apresentavam potenciais IMs, na qual a principal interação foi entre a fentanila e o midazolam, correspondendo a 14,5% das interações. Essa mesma interação pôde ser observada por Cortes e Silvino (2019), em um estudo de IMs.

Foram identificadas 901 potenciais interações medicamentosas leves, sendo estas de 60 tipos diferentes. A interação mais recorrente nesse estudo foi entre o ácido acetilsalicílico e o omeprazol, presentes em 154 prescrições médicas (Tabela 4).

Tabela 4. Principais potenciais interações medicamentosas leves

Fármaco 1	Fármaco Associado	Número de prescrições com a respectiva interação
Ácido acetil salicílico	Omeprazol	154
	Furosemida	80
	Carvedilol	54
	Espironolactona	52
Heparina	Ceftriaxona	35
	Clopidogrel	

O omeprazol é um fármaco antiulceroso inibidor da bomba de prótons e utilizado para o tratamento de esofagite de refluxo, úlcera duodenal e de estômago. Esse medicamento pode diminuir a biodisponibilidade oral do AAS e de outros salicilatos (BPR, 2011; SILVA, SANTOS 2011). Estudos demonstraram que o pré-tratamento com omeprazol em 11 voluntários saudáveis levou a uma redução significativa e progressiva do nível sérico médio de salicilato, após a administração de AAS. Pesquisadores ainda sugerem que a supressão ácida pode reduzir a

natureza lipofílica da aspirina, afetando adversamente sua absorção pelo trato gastrointestinal, além de aumentar o risco de efeitos adversos gástricos associados aos salicilatos (ANAND, 1999; DRUG INTERACTIONS CHECKER, 2019).

O elevado índice de potenciais IMs graves, moderadas e leves, demonstra a importância do papel do farmacêutico clínico junto a equipe multidisciplinar da UTI, além da utilização de sistemas informatizados que possibilitem previamente a identificação dessas associações irregulares, a fim de reduzir a ocorrência de potenciais IMs, reduzindo os possíveis efeitos nocivos ao organismo dos pacientes e aumentando a eficácia terapêutica (OKUNO et al., 2013; LIRA et al., 2014). O Formulário Terapêutico Nacional (BRASIL, 2010) aponta algumas condutas das quais os profissionais devem adotar a fim de reduzir os riscos de IMs e melhorar a farmacoterapia dos pacientes, como identificação do perfil desse paciente, verificar os medicamentos utilizados por ele e conhecer o mecanismo de ação de todos os medicamentos prescritos, porém isso requer constante estudo e atualização, função particularmente exercida pelos farmacêuticos clínicos em equipes multiprofissionais.

CONCLUSÃO

Os pacientes de Unidades de Terapia Intensiva apresentam alta prevalência de potenciais interações medicamentosas em todos os graus de interações, destacando-se as IMs moderadas, o que pode ser atribuído aos múltiplos medicamentos prescritos, que aumentam as chances de incompatibilidade entre os fármacos e os riscos à saúde do paciente. É importante ressaltar que o acompanhamento do profissional farmacêutico no tratamento clínico do paciente, pode evitar interações farmacológicas negativas para as patologias constatadas da forma mais segura possível, além de contribuir para a farmacoterapia.

REFERÊNCIAS

ANAND, B. S.; SANDUJA, S. K.; LICHETENBERGER, L. M. Effect of omeprazole on the bioavailability of aspirin: a randomized controlled study on healthy volunteers. **Gastroenterology**, v. 116, p. A371, 1999.

ANVISA. **Agência nacional de vigilância sanitária**. [acesso 12 jun 2019]
Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home>

BARBOSA, T. P.; OLIVEIRA, G. A. A.; LOPES, M. N. A.; POLETTI, N. A. A.; BECCARIA, L. M. Care practices for patient safety in an intensive care unit. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 27, n. 3, p. 243-248, 2014.

BPR - CONSULTORIA, PROJETOS E COMÉRCIO LTDA. **BPR Guia de remédios**. 10. ed. São Paulo: Escala, 2011. 1056p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos**. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010. 2. ed. Brasília, 2010.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. S.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 12. ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2012.

CORTES, A. L. B.; SILVINO, Z. R. Fatores associados a interações medicamentosas potenciais em um Centro de Terapia Intensiva: estudo transversal. **Escola Anna Nery**, v. 23, n. 3, p. 1-9, 2019.

DRUG INTERACTIONS CHECKER. **Drug Information**. [acesso 17 fev 2019]. Disponível em: <http://www.drugs.com/>

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product**. [acesso 24 jul 2019]. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>

HANSTEN, P. D.; HORN J. R. (Editors). **Hansten and Horn's drug interactions**. St.Louis: Facts and Comparisons, 2001.

HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ. **Manual Farmacêutico**. 6. ed. São Paulo, 2019. 629p.

HUF, G.; LOPES, C. S.; ROZENFELD, S. O uso prolongado de benzodiazepínicos em mulheres de um centro de convivência para idosos. **Caderno de Saúde Pública**, v. 16, n. 2, p. 351-362, 2000.

KLOPOTOWSKA, J. E.; KUIPER, R.; VAN KAN, H. J.; DE PONT, A. C.; DIJKGRAAF, M. G.; LIE-A-HUEN, L.; VROOM, M. B.; SMORENBURG, S. M. On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errors and related patient harm: an intervention study. **Critical Care**, v. 14, n. 5, p. R174-R184, 2010.

LIMA, R. E. F.; CASSIANI, S. H. B. Interações medicamentosas potenciais em pacientes de unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 17, n. 2, p. 222-227, 2009.

LIRA, A. R. et al. **Farmácia Clínica**. 7. ed. São Paulo: Manole, 2014.

MATOS, G. C.; NASCIMENTO, A. C. Impacto dos medicamentos como agentes de intoxicações humanas. **Revista Racine**, v. 106, n. 5, p. 59-66, 2008.

MIBIELLI, P.; ROZENFELD, S.; MATOS, G. C.; ACURCIO, F. A. Interações medicamentosas potenciais entre idosos em uso dos anti-hipertensivos da relação nacional de medicamentos essenciais do Ministério da Saúde do Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 30, n. 9, p. 1946-1957, 2014.

MOURA, C. S.; RIBEIRO, A. Q.; MAGALHÃES, S. M. S. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições médicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (Brasil). **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 4, p. 596-601, 2007.

NEVES, C.; COLET, C. Perfil de uso de antimicrobianos e suas interações medicamentosas em uma UTI adulto do Rio Grande do Sul. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 5, n. 2, p. 1-15, 2015.

OKUNO, M. F. P.; CINTRA, R. S.; VANCINI-CAMPANHARO, C. R.; BATISTA, R. E. A. Interação medicamentosa no serviço de emergência. **Einstein**, São Paulo, v. 11, n. 4, p. 462-466, 2013.

RIVKIN, A.; YIN, H. Evaluation of the role of the critical care pharmacist in identifying and avoiding or minimizing significant drug-drug interactions in medical intensive care patients. *Journal of Critical Care*, v. 26, n. 1, p. 104e1-104e6, 2011.

SEHN, R.; CAMARGO, A. L.; HEINECK, I.; FERREIRA, M. B. C. Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. **Infarma**, v. 15, n. 9-10, p. 77-81, 2003.

SILVA, A. C. S.; SOUSA, D. S. C.; PERRAUD, E. B. C.; OLIVEIRA, F. R. A.; MARTINS, B. C. C. Acompanhamento farmacoterapêutico em unidade de terapia intensiva respiratória: descrição e análise de resultados. **Einstein**, São Paulo, v. 16, n. 2, p. 1-7, 2018.

SILVA, L. D. da; SANTOS, M. M. dos. Interações medicamentosas em unidade de terapia intensiva: uma revisão que fundamenta o cuidado do enfermeiro. **Rev. Enferm.**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 1, p.134-139, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical classification system with Defined Daily Doses (ATC/DDD Index)**. [acesso 04 ago 2019]. Disponível em: <http://www.whooc.no/atcddd/>