

**Prevalência de potenciais interações medicamentosas em uma  
unidade de terapia intensiva de Manaus- AM**

**Paula Chagas de Farias Rocha<sup>1\*</sup>, Priscila da Silva Mota<sup>1</sup> & Cinthya Iamille  
Frithz Brandão de Oliveira<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Getúlio Vargas University Hospital, Federal University of Amazonas, <sup>2</sup>Laboratory of  
Pharmacology, Biological Sciences Institute, Federal University of Amazonas

Autor Correspondente: Paula Chagas de Farias Rocha, Hospital Universitário Getúlio Vargas,  
Avenida Apurinã no 4, Bairro Praça 14 de Janeiro, CEP 69020-170, Manaus, Amazonas,  
(92)33054730/(21)992033288.

Email:paulacfrocha@yahoo.com.br, paula\_fc1981@hotmail.com.

## RESUMO

A terapia medicamentosa dos pacientes internados na unidade de terapia intensiva (UTI) é complexa e normalmente com uma grande quantidade de fármacos que usados de maneira irracional acarretando em impactos negativos. O objetivo deste trabalho foi verificar a prevalência das potenciais interações medicamentosas na UTI do Hospital Universitário Getúlio Vargas e analisar a significância clínica dessas interações. Foi realizado um estudo transversal e retrospectivo em que foram incluídos 71 pacientes internados na UTI do hospital entre os meses de Julho e Dezembro de 2011. Os fármacos administrados em três períodos diferentes durante a internação foram analisados para identificar potenciais interações medicamentosas utilizando o software DRUG-REAX®. Foram identificadas 585 potenciais interações medicamentosas com prevalência média de 67,6% nos três períodos. Observou-se uma frequência de 355 interações classificadas como moderadas. As interações com maior frequência apresentavam fármacos que atuam no sistema nervoso central. Ao menos uma interação medicamentosa foi encontrada em prescrições que continham o medicamento fenitoína. O mecanismo de ação mais frequente pelo qual as interações ocorreram envolvia a alteração do metabolismo dos fármacos. Os resultados demonstram uma alta prevalência de potenciais interações na UTI. Diante do exposto, a presença do farmacêutico na unidade de terapia intensiva representa um grande avanço no tratamento dos pacientes, pois com sua atuação há uma melhora na qualidade da terapia medicamentosa, diminuindo riscos para estes pacientes de alta complexidade.

**Palavras-chave:** Interações medicamentosas, Prescrições, Medicamentos, UTI.

**ABSTRACT**

Drug therapy of patients hospitalized in the intensive care unit (ICU) is complex and usually with a large amount of drugs used irrationally resulting in negative impacts. The objective of this study was to determine the prevalence of potential drug interactions in the University Hospital Getúlio Vargas' ICU and analyze the clinical significance of these interactions. A cross-sectional, retrospective study was performed in 71 patients admitted to the ICU between July and December 2011. Drugs administered in three different periods during hospitalization were analyzed to identify potential drug interactions using DRUG-REAX® software. It was identified 585 potential drug interactions with an average prevalence of 67.6% in the three periods. It was observed 355 interactions classified as moderate. The most frequently presented interactions drugs that act on the central nervous system. At least one drug interaction was found in prescriptions containing the drug phenytoin. The most common mechanism of action by which the interactions occurred involving the drug metabolism's alteration. The results show a high prevalence of potential interactions in the ICU. In this light, the pharmacist presence in the ICU represents a major advance in the treatment of patients, because with his performance there is an improvement in the quality of drug therapy, reducing risks for these highly complex patients.

**Key Words:** Drug interactions, Prescriptions, Drug, ICU.

## **Introdução**

A Unidade de Terapia Intensiva (UTI) é um centro de atendimento do hospital que concentra pacientes em estado crítico ou de alto risco com possibilidades de recuperação que demandam de uma atenção especializada, requerendo com isso suporte humano qualificado e tecnológico altamente avançado. Em virtude da complexidade do quadro clínico e instabilidades normalmente apresentadas pelos pacientes internados na Terapia Intensiva, a terapia medicamentosa neste setor do hospital exige combinações que demandam uma grande quantidade de fármacos prescritos, que quando utilizadas de maneira inadequada, podem ter um impacto negativo ao usuário, acarretando problemas tanto de ordem clínica quanto econômica (Padilha, 2010; Tranquitelli, 2007; Rossignoli, 2006).

Dentre os problemas causados pelo uso irracional de medicamentos estão as reações provocadas pelas interações medicamentosas. Interações que causam efeitos nocivos aos pacientes tornaram-se um importante problema de saúde pública, agravado pelo envelhecimento da população, a complexidade do tratamento farmacológico de algumas doenças e o aumento da prática de polifarmácia. No hospital as interações medicamentosas estão sempre presentes, uma vez que os pacientes são expostos a diversos medicamentos ao longo do período de internação. Os agravos relacionados às reações adversas provocadas pelas interações medicamentosas podem levar a elevação do tempo de internação e custos hospitalares, causar lesões irreversíveis e óbitos (Moura, 2009; Ebbesen, 2001; Classen, 1997).

Estudos revelam que, em unidades de terapia intensiva, grande parte dos pacientes está exposta a potenciais interações medicamentosas. Este fato deve-se ao grande número de fármacos normalmente prescritos a pacientes críticos bem como alterações orgânicas comumente presentes nestes pacientes. No Brasil, ainda não há um número significativo de estudos sobre a frequência de interações medicamentosas no ambiente hospitalar (Reis, 2010; Lima, 2009; Hammes, 2008; Almeida, 2007; Rossignoli, 2006; Bustamante, 2005; Sierra, 1997).

Assim, objetivo deste trabalho foi verificar a prevalência das potenciais interações medicamentosas da Unidade de Terapia Intensiva de um hospital universitário da cidade de Manaus e analisar a significância clínica dessas interações.

## **Métodos**

O estudo realizado foi do tipo transversal, retrospectivo desenvolvido no Hospital Universitário Getúlio Vargas, localizado na cidade de Manaus no estado do Amazonas. Este é um hospital terciário com 158 leitos que atende usuários provenientes dos mais variados municípios da região norte do Brasil. O protocolo do estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal do Amazonas (CEP-UFAM) e aprovado sob o número 0476.0.115.00-11.

O procedimento de coleta de dados foi adaptado dos instrumentos utilizados por Reis (2010), Lima (2009), Hammes (2008) e Rossignoli (2006).

Foi realizado um levantamento de todos os pacientes internados no período de Julho a Dezembro de 2011 utilizando o serviço de atendimento médico e estatístico (SAME) do hospital. Os pacientes que seguiram os seguintes critérios foram incluídos no estudo: permanência na UTI superior a 48 horas; com dois ou mais fármacos prescritos no período de internação. Os critérios de exclusão utilizados foram os seguintes: pacientes com idade menor que 18 anos, e um período de permanência na UTI menor que 48 horas.

Foram coletadas prescrições em três períodos distintos: o período 01, que representa a primeira prescrição do paciente na UTI; o período 02 que é a prescrição que representa a metade dos dias de internação; e o período 03 com prescrições do último dia de estada na UTI dos pacientes inclusos no estudo.

Foi utilizado um questionário estruturado onde foram coletadas informações como: informações demográficas (gênero, idade), tempo de internação na UTI, desfecho do paciente (alta ou óbito).

Os fármacos contidos nas prescrições selecionadas foram classificados de acordo com a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) e analisadas quanto às interações fármaco-fármaco utilizando o DRUG-REAX<sup>®</sup>. Este *software* possui especificidade e sensibilidade para detectar possíveis interações medicamentosas. Este identifica as interações e fornece informações sobre as mesmas. O *software* classifica nas categorias de gravidade (contraindicado, severa, moderada, fraca e desconhecida), tempo para ocorrência (imediate e tardia), documentação existente sobre a interação (excelente, boa, regular, pobre, improvável e desconhecida). O mecanismo de ação será classificado em farmacocinética e farmacodinâmica, de acordo com o descrito pelo DRUG-REAX<sup>®</sup> (Micromedex Healthcare Series, 2012; WHO, 2003).

Não foram avaliadas manifestações clínicas das interações medicamentosas, pois como se trata de um estudo retrospectivo, não houve acompanhamento dos pacientes durante o período de internação.

As análises estatísticas foram efetuadas utilizando os *softwares* BioEstat 5.0 e EpiInfo 3.5.1. Para análise descritiva foi utilizado estatística básica. Os testes qui-quadrado e de Fisher foram utilizados para avaliar a correlação entre as variáveis categóricas. O *odds ratio* também foi calculado para determinar a razão de chance entre as variáveis e a ocorrência das interações. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## Resultados

Dos 130 pacientes internados na UTI no período do estudo 71 obedeceram aos critérios de inclusão. Desses 37 eram homens e 34 mulheres. A média de idade foi de 44 anos ( $\pm 18$ ; 16-87anos), a média de dias internados foi de 9,6 dias ( $\pm 10,5$ ; 3-69 dias).

As potenciais interações medicamentosas foram mais comuns nos homens (30; 51,7%), em pacientes com menos de 60 anos (47; 81,0%) e nos pacientes que receberam alta da unidade (35; 60,3%) (Tabela 01). Não foi encontrada nenhuma associação entre essas variáveis e as potenciais interações medicamentosas.

Tabela 01 – Associação entre as variáveis gênero, idade e desfecho.

Variáveis	Número de Pacientes		Odds Ratio (IC*= 95%)	p**
	Interação (n=58)	Sem Interação (n=13)		
Gênero				
Masculino	30	07	0,92 (0,28-3,07)	0,87
Feminino	28	06		
Idade				
< 60	47	08	2,67 (0,73-9,76)	0,25
≥ 60	11	05		
Desfecho				
Óbito	23	03	2,19 (0,54-8,820)	0,42
Alta	35	10		

\*IC= Intervalo de Confiança

\*\*p= significância estatística

Em relação à causa de admissão, 42 pacientes eram cirúrgicos e 29 clínicos. Nos primeiros, 33 pacientes eram pós-operatórios de neurocirurgia e 09 de cirurgia geral. Nos

pacientes clínicos a distribuição decrescente foi lúpus eritematoso sistêmico (07), insuficiência respiratória (06), sepse (05), leucemia (03), insuficiência hepática (02) e outras causas (06).

Foram avaliadas 213 prescrições, 1807 fármacos foram prescritos correspondendo a 106 fármacos diferentes. Ao todo 144 prescrições (67,6%) apresentaram potenciais interações medicamentosas (PIM). De toda a amostra, apenas 13 pacientes não apresentaram nenhuma interação medicamentosa potencial durante todo o período de internação na unidade de terapia intensiva. Nas 144 prescrições foram encontradas 585 PIM. As médias de potenciais interações medicamentosas por paciente em cada período foram: 3,69 interações no período 01, 4,59 interações no período 02 e 3,96 interações no período 03.

Segundo a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) (WHO, 2003), as classes de medicamentos mais prescritos em ordem crescente foram: Grupo A - Aparelho digestivo e metabolismo (431; 23,8%), Grupo N - Sistema nervoso (278; 15,4%), Grupo J - Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico (275; 15,2%), Grupo C - Aparelho cardiovascular (259; 14,3%), Grupo M - Sistema musculoesquelético (211; 11,7%) e Grupo B - Sangue e órgãos hematopoiéticos (106; 5,9 %).

Em relação a variável tempo de internação, os pacientes que permaneceram menos que nove dias internados na unidade apresentaram o maior número de interações (38; 65,5%). Entretanto, todos pacientes que permaneceram internados por mais de nove dias (20) apresentaram alguma potencial interação medicamentosa. Houve significância estatística entre o tempo internação e a presença de potenciais interações medicamentosas ( $p=0,014$ ).

Quanto o número de fármacos prescritos, observou-se que no período 01 a maioria dos pacientes que apresentaram PIMs (29; 56,9%) receberam menos que nove fármacos. Entretanto nos outros dois períodos foi observado que pacientes com mais que nove fármacos prescritos apresentaram um maior número de PIMs. Em todos os casos houve significância estatística na relação número de fármacos prescritos e potenciais interações medicamentosas (Tabela 02).

Tabela 02 – Associação entre número de drogas e potenciais interações medicamentosas.

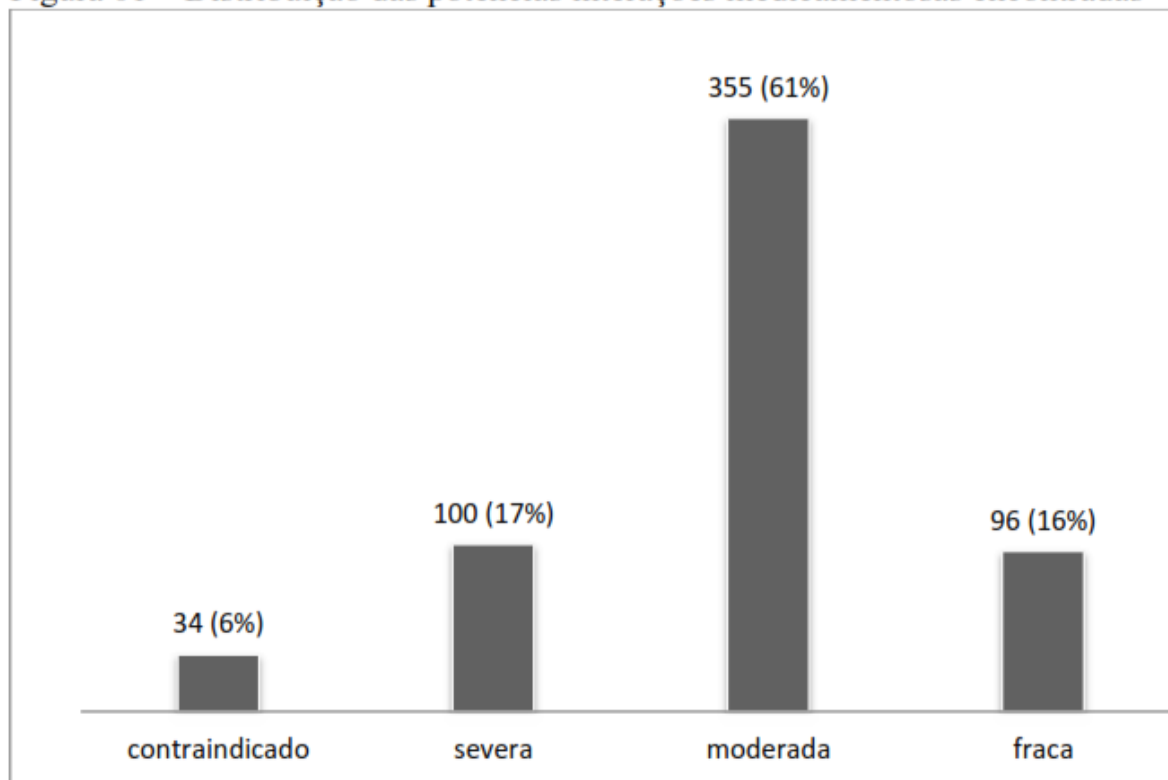
Número de Pacientes						
Drogas	Interação	n	Sem Interação	n	Odds Ratio (IC*= 95%)	p**
<b>Precritas</b>						
Período 01						
< 9	29	51	18	20	0,15 (0,03- 0,70)	0,017
≥ 9	22		02			
Período 02						
< 9	21	46	20	25	0,21 (0,07- 0,66)	0,011
≥ 9	25		05			
Período 03						
< 9	21	47	18	24	0,27 (0,09- 0,80)	0,02
≥ 9	26		06			

\*IC= Intervalo de Confiança

\*\*p= significância estatística

Quanto à gravidade das potenciais interações verificadas pode-se observar uma frequência alta de interações classificadas como severas e moderadas. A figura 01 mostra a distribuição das interações encontradas quanto à gravidade.

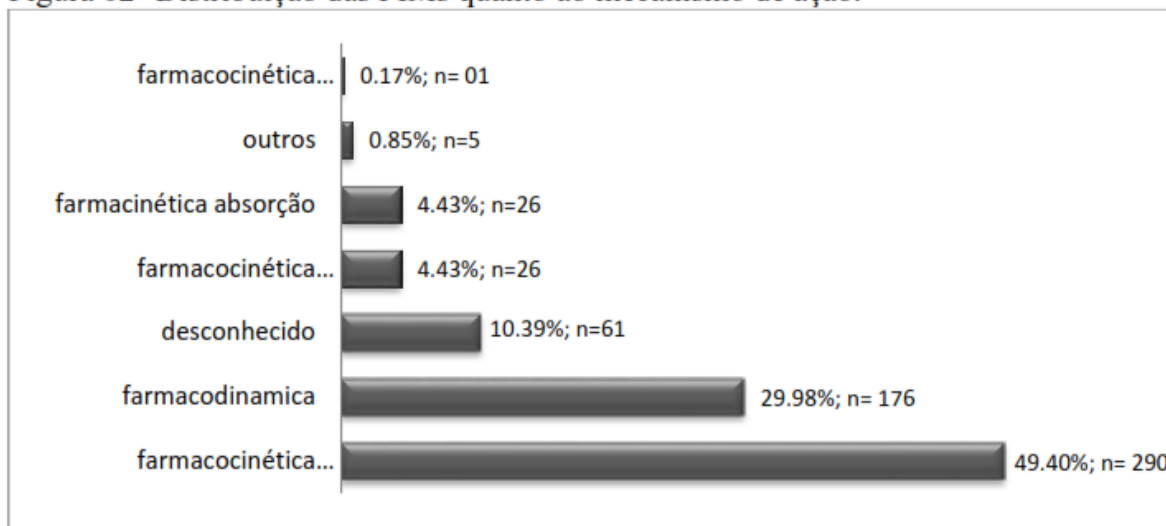
Figura 01 – Distribuição das potenciais interações medicamentosas encontradas





Quanto ao mecanismo de ação dessas interações foi observado que as interações farmacocinéticas são as mais frequentes. Dentre as interações farmacocinéticas destaca-se as que agem sobre o metabolismo dos fármacos (290; 49,4%). A figura 02 mostra a distribuição dos mecanismos de ação.

Figura 02- Distribuição das PIMs quanto ao mecanismo de ação.



A tabela 03 expõe as cinco PIMs severas e moderadas mais frequentes, bem como as três PIMs contraindicadas e fracas mais constantes. A interação severa fentanil e midazolam foi a interação mais frequente durante os três períodos. Pode-se observar que as interações mais frequentes envolvem fármacos do grupo N sendo que a fenitoína esteve presente em 228 (38,97%) das 585 PIMs encontradas. A interação medicamentosa que mais se repetiu foi a que envolvia os fármacos fenitoína e ranitidina (57; 9,74%). Observou-se também que em 23 das 34 interações contraindicadas o fármaco metoclopramida estava envolvida.

Tabela 03 - Potenciais interações medicamentosas mais prevalentes.

	Período 01	Período 02	Período 03
<b>Severa</b>			
Fentanil+Midazolam	24	15	12
Captopril+Espironolactona	3	3	3
Fentanil+Fluconazol	2	1	3
Haloperidol+Prometazina	2	1	3
Aminofilina+Imipenem	1	1	1
<b>Moderada</b>			
Dexametasona+Fenitoína	14	16	11
Midazolam+Ranitidina	15	8	6
Midazolam+Omeprazol	8	12	7
Fentanil+Fenitoína	10	9	3
Midazolam+Fenitoína	11	8	3
<b>Fraca</b>			
Fenitoína+Ranitidina	18	20	19
Furosemida+Fenitoína	7	7	5
Furosemida+Hidralazina	2	5	2
<b>Contraindicada</b>			
Haloperidol+Metoclopramida	2	4	6
Metoclopramida+Prometazina	4	1	3
Nifedipina+Fenitoína	2	3	2

Em relação à fenitoína, esta esteve presente em 80 das 213 prescrições analisadas. Em todas as prescrições a fenitoína apresentou interação medicamentos com pelo menos um fármaco. Esta associação entre a presença de fenitoína na prescrição e a ocorrência de potenciais interações medicamentosas apresentou significância estatística ( $p < 0,0001$ ).

Quanto à documentação da interação e ao tempo da ocorrência desta pode-se verificar que a maioria das interações possui uma documentação boa (343; 58,63%), as que apresentam documentação excelente e pobre representam 13,67% (80) e 27,70% (162), respectivamente. Já o tempo de ocorrência das interações mais frequente foi a tardia (328; 56,1%).

### Discussão

O presente estudo encontrou uma prevalência média de potenciais interações medicamentosas de 67,6%, este valor encontra-se dentro dos percentuais encontrados em estudos semelhantes realizados no Brasil cuja taxa variou de 49,7 a 88,2% (Mazzola, 2011; Reis, 2010; Lima, 2009; Hammes, 2008; Cruciol-Souza, 2006; Rossignolli, 2006).

O presente estudo mostrou que a prevalência de PIMs está associada ao número de fármacos prescritos. Em todos os períodos estudados a ocorrência de potenciais interações medicamentosas foi significativa em prescrições com mais de nove medicamentos. Isto mostra que o número de medicamentos é fator de risco para ocorrência de interações medicamentosas (Reis, 2010; Lima, 2009; Cruciol-Souza, 2006).

Diferentemente dos estudos de Lima (2009) e Cruciol-Souza (2006), neste estudo não houve uma associação significativa entre idade e interação medicamentosa. Este fato possivelmente está relacionado ao baixo número de pacientes com idade igual ou superior a 60 anos. Também não houve associação entre gênero e interação medicamentosa.

Quanto ao mecanismo de ação observamos que o principal mecanismo encontrado nas PIMs foi o farmacocinético envolvendo o metabolismo seguido pela interação farmacodinâmica. Alterações no metabolismo dos fármacos podem levar a desfechos negativos como falhas terapêuticas e reações adversas. Para prevenir este tipo de interação, medidas como ajustes de doses, quando possível evitar associações de fármacos, monitoramento terapêutico para detecção precoce de efeitos adversos, entre outros (Hansten, 2003).

Observou-se uma associação entre PIMs e fármacos pertencentes ao grupo N no período 01, principalmente a interação entre o fentanil e o midazolam, fármacos estes usados na sedação dos pacientes em estado crítico.

A interação farmacodinâmica entre o fentanil e o midazolam é considerada severa que tem como principal consequência a depressão respiratória. Esta interação é baseada no sinergismo, ou seja, quando o efeito resultante da associação de dois fármacos é maior que a soma ou adição dos efeitos de cada fármaco separado. Na unidade de terapia intensiva esta interação é utilizada com foco terapêutico, uma vez que essa combinação é comumente utilizada em pacientes em ventilação mecânica para produzir conforto e reduzir a ansiedade. A correta utilização destes fármacos na sedação pode otimizar o tempo do paciente na ventilação mecânica. Entretanto o grande desafio é garantir o nível adequado de sedação, pois uma sedação inadequada pode resultar em agitação, *delirium*, prolongamento do uso do ventilador mecânico (Micromedex Healthcare Series, 2012; Sakata, 2010; Devlin, 2008; Oga, 2002).

Outro fármaco pertencente ao grupo N que merece destaque é a fenitoína. Este anticonvulsivante está associado a um grande número de potenciais interações medicamentosas encontradas no estudo. Dois fatores fazem com que este fármaco tenha este alto potencial de interagir com outros fármacos: sua forte ligação às proteínas plasmáticas e sua característica indutora de enzimas responsáveis pelo metabolismo de diversos fármacos. Estas interações

podem fazer com que a concentração plasmática da fenitoína aumente ou diminua. Essas variações são extremamente perigosas já que este fármaco possui um índice terapêutico estreito, tornando o risco de toxicidade muito elevado (Bruton, 2010; Katzung, 2005; Perucca, 2005).

A interação captopril+espironolactona apesar de ser considerada severa é comum no tratamento de insuficiência cardíaca. Esta interação causa hipercalemia que ocorre principalmente em pacientes idosos, pacientes com problemas renais e pacientes com insuficiência cardíaca. O monitoramento desta interação se dá pela avaliação dos níveis de potássio sérico. Níveis elevados de potássio podem levar à severa arritmia cardíaca. Em estudo realizado em UTI no sul do Brasil identificou que a interação captopril+espironolactona estava entre as interações medicamentosas de maior significado clínico (Hammes, 2008; Juurlink, 2004).

Cabe também destacar que a grande maioria das interações classificadas como contraindicadas encontra-se um fármaco muito utilizada na prática clínica, a metoclopramida. Este fármaco tem seu uso contraindicado com neurolépticos devido ao risco elevado de ocorrência de efeitos extrapiramidais e da síndrome neuroléptica maligna (Micromedex Healthcare Series, 2012)

A alta prevalência de PIMs alerta para a necessidade da atuação do farmacêutico em conjunto com a equipe multidisciplinar da UTI. O farmacêutico atua alertando e monitorando as interações e junto com a equipe avaliando os riscos e benefícios para decidir se mantém ou altera a farmacoterapia administrada.

Por fim, é necessário lembrar que por ser um estudo retrospectivo, temos como limitação a impossibilidade de verificar se as potenciais interações encontradas no estudo concretizaram-se trazendo implicações clínicas. Outra limitação do estudo retrospectivo é a possibilidade de viés devido ao não preenchimento completo dos dados dos pacientes. Também não podemos generalizar este resultado por se tratar de um estudo em uma única UTI com um pequeno número de leitos.

## **Conclusão**

O presente estudo mostrou que pacientes em UTI têm alta prevalência de potenciais interações medicamentosas. O número de fármacos prescritos, o tempo de permanência na unidade e a presença de fenitoína nas prescrições têm associação positiva com as interações.

Com isso faz-se necessário mais pesquisas a fim de ampliar o conhecimento sobre a incidência de interações medicamentosas potenciais e reais. Também é preciso a partir deste estudo realizar outros desta vez prospectivos, sobre as intervenções farmacêuticas no manejo clínico dessas interações.

Neste cenário o papel do farmacêutico ganha relevância, pois este atuando como membro da equipe multiprofissional, auxilia a tomada de decisão da equipe com informações baseadas em evidências clínicas, além da educação continuada em saúde visando a minimização dos riscos de iatrogenias relacionadas à terapia medicamentosa.

### **Referências Bibliográficas**

Almeida SM, Gama CS, Akamine N. Prevalência e Classificação de interações entre medicamentos dispensados para pacientes em terapia intensiva. *Einstein* 5(4): 347-351, 2007.

Bruton LL. Goodman & Gilman: manual de farmacologia e terapêutica. Porto Alegre: AMGH, 2010. 1219p.

Bustamante GDD, Cabrera C, Duran GMG, Nunez MTJ. Detección de interacciones medicamentosas, em pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. *Vitae Acad. Biom. Digit.* 25(7):1-16, 2005.

Classen D C, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *Jama* 277(4): 301- 306, 1997.

Cruciol-Souza JM & Thomson JC. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 9:427-433, 2006.

Devlin JW. The pharmacology of oversedation in mechanically ventilated adults. *Curr. Opin. Crit. Care* 14:403-407, 2008.

Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T, Svaar H, Sandvik L. Drug-related deaths in a department of internal medicine. *Arch. Intern. Med.* 161(19):2317-2323, 2001.

Hammes, J A, Pfuetzenreiter, F, Silveira F, Koenig A, Westphal GA. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga droga em unidades de terapia intensiva. *Rev. Bras. Ter. Intensiva* 20(4): 349-354, 2008.

Hansten PD. Drug interaction management. *Pharm. World Sci.* 25(3):94-97, 2003.

Juurink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N. Engl. J. Med.* 351:543-551, 2004.

Katzung BG. *Farmacologia Básica & Clínica*. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. 991p.

Lima RE, Cassiani SHB. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. *Rev. Lat. Am. Enferm.* 17:222-227, 2009.

Mazzola PG, Rodrigues AT, Cruz AA, Granja MMS, Battaglini SCM, Falcão ALE, Moriel P. Perfil e manejo de interações medicamentosas potenciais teóricas em prescrições de UTI. *RBFHSS* 2(2): 15-19,2011.

Micromedex Healthcare Series. Disponível em: <https://www.thomsonhc.com/> Acesso em março de 2012.

Moura C S, Acurcio F, Belo N. Drug-Drug Interactions Associated with Length of Stay and Cost of Hospitalization. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci* 12(3):266 – 272, 2009.

Oga S, Basile AC, Carvalho FM. *Guia Zanini- Oga de interações medicamentosas*. 7. ed. São Paulo: Atheneu, 2002. 390p.

Padilha KG, Vattimo MFF, Silva SC, Kimura M. Enfermagem em UTI: cuidando do paciente crítico. São Paulo: Manole, 2010.1488p.

Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 61(3): 246-255, 2005.

Reis AMM & Cassiani SHB. Prevalence of potential drug interactions in patients an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics* 66(1):9-15, 2011.

Rossignolli OS, Guarido CF, Cestari IM. Ocorrência de interações medicamentosas em unidade de terapia intensiva: avaliação de prescrições médicas. *Rev. Bras. Farm.*87(4): 104-107, 2006.

Sakata RK. Analgesia e Sedação em Unidade de Terapia Intensiva. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 60(6): 648-658, 2010.

Sierra P, Castillo J, Gomez M, Sorribes V, Monterde J, Castaño J. Potential and real drug interactions in critical care patients. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 44:383-387, 1997.

Traquitelli AM & Padilha KG. Sistemas de classificação de pacientes como instrumento de gestão em unidades de terapia intensiva. *Rev. Esc. Enferm. USP* 41(1): 141-148, 2007.

World Health Organization (WHO). Anatomic Therapeutic and Chemical Classification of Drugs. 2003. Disponível em: <http://www.who.int/classifications/atcddd/en/>. Acesso em outubro de 2011.