

# PERFIL E MANEJO DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS TEÓRICAS EM PRESCRIÇÕES DE UTI

PROFILE AND MANAGEMENT OF THEORETICAL POTENTIAL  
DRUG INTERACTIONS IN ICU PRESCRIPTIONS

PERFIL Y DIRECCIÓN DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS  
POTENCIALES TEÓRICAS EN PRESCRIPCIONES DE UTI

## RESUMO

**Objetivos:** O objetivo deste estudo foi avaliar a existência de interações medicamentosas potenciais teóricas em prescrições feitas na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital da rede pública de saúde (Hospital de Clínicas – UNICAMP), quantificá-las e classificá-las quanto ao seu grau de severidade, traçando com isso um perfil das prescrições deste setor.

**Métodos:** No período de janeiro a junho de 2011 foram avaliadas prescrições de 195 pacientes, todos maiores de 18 anos, internados por mais de 24 horas na UTI adulto do HC.

**Resultados:** Foram prescritos no período avaliado 172 diferentes tipos de medicamentos, média de 12,9 ± 4,3 por prescrição. Entre as prescrições avaliadas 88,2% apresentaram interações medicamentosas potenciais teóricas, obtendo-se uma média por prescrição de 4,7 ± 4,9. As 915 IMPT observadas nas prescrições foram classificadas, utilizando a base de dados Micromedex, em contra-indicadas (20), maiores (257), moderadas (516) e menores (122), e sinalizadas à equipe médica de acordo com a sua severidade e necessidade de manejo clínico.

**Conclusão:** Este estudo colabora com o delineamento do perfil da farmacoterapia utilizada em terapia intensiva, demonstrando que há nela uma elevada incidência de interações medicamentosas potenciais em prescrições. Ressalta-se com ele a necessidade de atuação do farmacêutico clínico nesta área, a fim de contribuir com a equipe multidisciplinar na redução de riscos provenientes da terapia medicamentosa.

**Descritores:** Interações de Medicamentos, Unidade de Terapia Intensiva, UTI

## ABSTRACT:

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the existence of Theoretical Potential Drug Interactions (TPDI) in prescriptions at the Intensive Care Unit (ICU) of a Public Hospital (Hospital de Clínicas - UNICAMP), and also quantify and classify them based on level of severity, thus providing a profile of the prescriptions of this sector.

**Methods:** Between the months of January to June of 2011, a total of 195 prescriptions to patients aged 18 years or older who had been hospitalized for more than 24 hours in adult Intensive Care Unit were evaluated.

**Results:** During the study period, 172 different types of medications were prescribed, with an average of 12.9 ± 4.3 by prescription. Among the prescriptions evaluated, 88.2% had theoretical potential drug interactions that resulted in an average of 4.7 ± 4.9 by prescription. The 915 TPDI observed in that prescriptions were classified as contraindicated (20), major (257), moderate (516) and minor (122), using information from the database MICROMEDEX. These TPDI were reported to the medical team according to their severity and the need for clinical management.

**Conclusion:** This research collaborates to the delimitation of the pharmacotherapy procedures used in intensive care, demonstrating that there is a high incidence of Theoretical Potential Drug Interactions in them. It also highlights the Clinical Pharmacist's contribution in this area, helping the multidisciplinary team to reduce the risks in drug therapy.

**Descriptors:** Drug Interactions, Intensive Care Unit, ICU

## RESUMEN:

**Objetivos:** El objetivo de este estudio fue evaluar la existencia de posibles interacciones medicamentosas teóricas (PIMT) en las prescripciones realizadas en la unidad de terapia intensiva (UTI) de un hospital público de salud (Hospital de Clínicas – UNICAMP), cuantificarlos y clasificarlos en relación con su nivel de gravedad, rastreo con un perfil de las necesidades de este sector.

Priscila Gava Mazzola<sup>1</sup>

Aline Teotonio Rodrigues<sup>1</sup>

Aline Aparecida da Cruz<sup>1</sup>

Mécia de Marialva<sup>2</sup>

Silvia Granja<sup>2</sup>

Simone Cristina Moda Battaglini<sup>2</sup>

Antônio Luis Eiras Falcão<sup>2</sup>

Patricia Moriel<sup>1</sup>

1 Departamento de patologia  
Clínica, Faculdade de Ciências  
Médicas, UNICAMP

2 Hospital de Clínicas/UNICAMP

Autor para Correspondência:

Priscila Gava Mazzola  
Universidade Estadual de  
Campinas - UNICAMP  
Faculdade de Ciências Médicas  
Rua: Tessália Vieira de Camargo,  
126  
Cidade Universitária "Zeferino  
Vaz" - Campinas - SP - Brasil -  
CEP: 13083-887

E-mail:  
pmazzola@fcm.unicamp.br

**Métodos:** De enero a junio de 2011, fueron evaluadas prescripciones de 195 pacientes, todos mayores de 18 años, hospitalizados por más de 24 horas en la UTI de adultos del Hospital de Clínicas de la UNICAMP.

**Resultados:** Se evaluó en el plazo establecido 172 diferentes tipos de medicamentos, con una media de  $12,9 \pm 4,3$  por prescripción. Entre prescripciones evaluadas 88,2% presentaron posibles interacciones medicamentosas teóricas, que resulta en una média por prescripción de  $4,7 \pm 4,9$ . Las 915 PIMT observadas en las prescripciones fueron clasificadas utilizando la base de dato MICROMEDEX<sup>®</sup>, in contraindicado (20), el mayor (257), moderada (516) e inferior (122), y señaló que el equipo médico de acuerdo a su gravedad y la necesidad de la gestión clínica.

**Conclusión:** Este estudio contribuye para o diseño del perfil de la farmacoterapia utilizada en cuidados intensivos, lo que demuestra que hay una alta incidencia de interacciones medicamentosas potenciales em prescripciones. Cabe destacar la necesidad de acción del farmacéutico clínico en esta área con el fin de contribuir con la equipo multidisciplinario para reducir el riesgo de la terapia com medicamentos.

**Descriptores:** Interacciones de medicamentos, Unidades de Terapia Intensiva, UTI

## INTRODUÇÃO

Atualmente há uma crescente valorização de programas e iniciativas em saúde que promovam a prevenção de danos e a melhoria da qualidade dos serviços oferecidos a pacientes hospitalizados. Esta tendência global passa invariavelmente pela discussão de medidas que visem diminuir a ocorrência de eventos adversos a medicamentos e falhas na terapia medicamentosa.<sup>1</sup> É sabido que o índice de pacientes que apresentam algum evento adverso a medicamento durante sua internação pode ser associado a um aumento no tempo de internação, assim como ao aumento de parâmetros como morbidade e mortalidade.<sup>2</sup> Além dos fatores humanos há ainda um incremento nos custos com a saúde quando na presença de eventos adversos, em 1997 Bates<sup>3</sup> e colaboradores estimaram um custo adicional anual associado aos pacientes hospitalizados com eventos adversos a medicamentos evitáveis de US \$ 2,8 milhões para um hospital de ensino de 700 leitos.<sup>2,3</sup>

De acordo com estes conceitos e primando pelo desenvolvimento e otimização da farmacoterapia e dos serviços farmacêuticos associados à terapia intensiva a Society of Critical Care Medicine junto ao American College of Clinical Pharmacy (ACCP) definiu os pré-requisitos para atividades farmacêuticas no cuidado crítico, caracterizando-os como fundamentais, desejáveis ou de excelência, de acordo com a especialização e complexidade da atenção.<sup>4</sup> Dentro deste contexto, no Brasil, em 2010, foi lançada pela ANVISA a RDC 7/2010, que dispõe sobre as condições gerais de atendimento em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e visa garantir, entre outras, a assistência farmacêutica à beira leito.<sup>5</sup>

Entre as atividades do farmacéutico clínico em Unidades de Terapia Intensiva destacam-se a avaliação das prescrições e a presença nas discussões de casos clínicos em visitas beira leito, o que possibilita uma diminuição significativa no número de ocorrências de eventos adversos evitáveis como demonstrado em estudo realizado por Leape<sup>6</sup> e colaboradores, em 2010. Além de possibilitar ainda um melhor controle das interações medicamentosas evitáveis, como observado por Rivkin e Yin<sup>7</sup> em estudo que aponta diminuição estatisticamente relevante de interações medicamentosas evitáveis em prescrições de UTI após as intervenções realizadas por um farmacéutico clínico.<sup>6,7</sup>

A relação entre os riscos de ocorrência de iatrogenias e a presença de interações medicamentosas é atualmente conhecida e reforça a necessidade de conhecimento a respeito das interações medicamentosas reais ou potenciais, a fim de que se trabalhe sempre no sentido de prevenir a sua ocorrência ou de minimizar o seu papel como fator desencadeante de iatrogenias e eventos adversos evitáveis.<sup>8</sup>

Em unidades de terapia intensiva (UTI), estudos revelam que potenciais interações medicamentosas podem ocorrer em 44,3 a 95% dos pacientes.<sup>9,10</sup> O risco de interação fármaco-fármaco aumenta com o número de medicamentos usados, ocorrendo em 13% dos pacientes utilizando dois medicamentos e 85% em pacientes utilizando mais de seis medicamentos.<sup>11</sup> Dois recentes estudos brasileiros colaboram com estas informações, o primeiro, realizado por Hammes<sup>12</sup> e colaboradores, aponta em seus resultados que 67,1% dos pacientes internados em UTI (total 140) apresentaram interações medicamentosas potenciais significativas, enquanto o segundo, realizado pela Universidade Federal da Bahia, correlaciona diretamente o aumento no tempo de internação em UTI com a presença de interações medicamentosas potenciais.<sup>13</sup>

“Interações Medicamentosas Potenciais Teóricas” (IMPT) é o termo usado neste estudo para se referir a interações já conhecidas e documentadas em literatura entre medicamentos presentes na prescrição médica, que podem ou não ter ocorrido. O elevado número de interações medicamentosas potenciais encontradas em prescrições de Unidades de Terapia Intensiva é apontado por diversos estudos, sendo já de conhecimento científico a sua presença, o que deixa evidente a necessidade de continuidade dos estudos sobre este tema.<sup>14,15</sup> É necessário ampliar a documentação sobre estas interações e o conhecimento sobre seus mecanismos e possíveis efeitos, auxiliando assim na escolha do manejo clínico mais adequado a cada caso. Além disso, é relevante estimular a busca ativa de eventos adversos resultantes de interações medicamentosas, para assegurar que o paciente receba o tratamento adequado, com o devido controle dos riscos a que ele será submetido.<sup>15</sup>

## OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi avaliar a existência de interações medicamentosas potenciais teóricas em prescrições feitas na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), quantificá-las e classificá-las quanto ao seu grau de severidade, traçando com isso um perfil das prescrições deste setor, seus riscos e indicações de manejo clínico quando necessário.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo piloto, prospectivo, que foi realizado no período de janeiro a junho de 2011, na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP), um hospital terciário, com 403 leitos, referência na região e pertencente à rede pública de saúde. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição sob o protocolo 1128/2010 e contou com duas ações simultâneas: a análise de prescrições médicas da UTI adulto do HC e as visitas beira leito realizadas em conjunto com a equipe multidisciplinar desta unidade. As prescrições analisadas foram coletadas pelos pesquisadores de forma acidental, tendo-se como padrão de coleta aquelas presentes na farmácia central durante os períodos de visita do pesquisador à unidade. As prescrições coletadas foram submetidas à classificação de interações medicamentosas potenciais teóricas, sendo que as IMPT a que os pacientes ainda estavam expostos foram todas sinalizadas como alertas à equipe médica de acordo com seu grau de severidade e suas indicações de manejo clínico.

A busca e a classificação das IMPT nas prescrições foram feitas com base no sistema Micromedex<sup>®</sup>,<sup>16</sup> utilizando a ferramenta desse sistema que classifica as interações quanto ao seu grau de severidade em: contra indicada, quando o uso concomitante não é indicado, maior, quando apresenta ameaça à vida do paciente e/ou exige intervenção médica para minimizar ou prevenir efeitos adversos sérios; moderada, quando a interação pode resultar em uma exacerbação da condição do paciente, e/ou exige uma mudança na terapia e menor, quando a interação deveria ter efeito clínico limitado.

Posteriormente, foi selecionada aleatoriamente, entre as prescrições avaliadas, uma única prescrição para cada paciente, sendo esta submetida à quantificação de IMPT utilizando uma ferramenta desenvolvida pelos pesquisadores no programa Excel<sup>®</sup> especificamente para este fim e que conta com mais de mil tipos de interações catalogadas, constantemente

atualizadas utilizando a base de dados Micromedex<sup>®</sup>.

Os critérios de inclusão de pacientes no estudo foram: ser maior de 18 anos, ter período de internação mínimo de 24 horas na UTI adulto, ter ao menos uma prescrição avaliada pelo pesquisador e ter um mínimo de dois medicamentos prescritos.

## RESULTADOS

Durante o estudo foram analisadas prescrições de 195 pacientes, todos com período de permanência igual ou superior a 24h na Unidade de Terapia Intensiva de adultos do HC – UNICAMP. O grupo de estudo representa aproximadamente 40% da população que passou pela UTI, que conta com 24 leitos, neste período. Trata-se de um grupo altamente heterogêneo, com idades entre 18 e 81 anos e motivos para internação em UTI entre casos clínicos agudos, pós operatórios de alta complexidade, como transplantes e cirurgias cardíacas e neurológicas e infecções graves. A tabela 1 representa o perfil demográfico do grupo de estudo, bem como o perfil de interações medicamentosas potenciais e seus graus de severidade identificados nas prescrições.

Tabela 1: Dados Demográficos do grupo de estudo da UTI adulto do HC-UNICAMP, no período de janeiro a junho de 2011.

Características	Valores
Número Total de Pacientes	195
Idade em anos (média ± desvio padrão)	56,3 ± 14,1
Homens	109
Medicamentos prescritos	172
Medicamentos por prescrição (média ± desvio padrão)	12,9 ± 4,3
Total de IMPT em prescrição	915
IMPT Contra indicadas	20
IMPT Maiores	257
IMPT Moderadas	516
IMPT Menores	122
Média de IMPT por prescrição (média ± desvio padrão)	4,7 ± 4,9

Entre os medicamentos mais prescritos em uma Unidade de Terapia Intensiva encontram-se aqueles associados a protocolos desta área, como sedação, analgesia, profilaxia de úlcera de estresse, profilaxia de tromboembolismo e controle da glicemia, como ilustra o gráfico 1, que mostra a porcentagem de prescrições em que cada medicamento foi observado. O total de tipos de medicamentos prescritos no período de realização do estudo foi de 172, sendo que o gráfico aborda apenas os 10 medicamentos mais prescritos, ou seja, aqueles que estavam presentes em no mínimo 30% das prescrições analisadas.

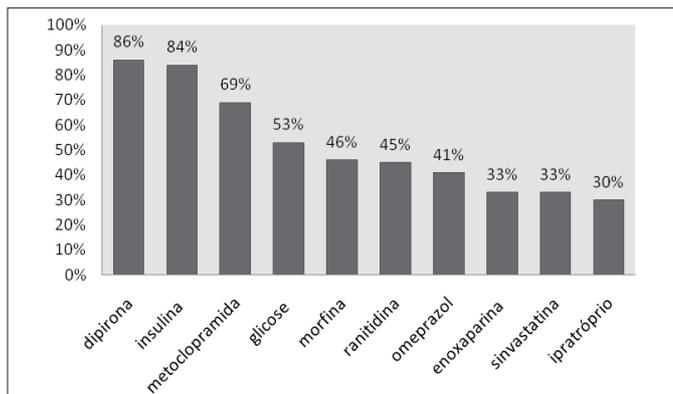


Gráfico 1 – Medicamentos mais frequentes nas prescrições do grupo de estudo da UTI adulto do HC-UNICAMP, no período de janeiro a junho de 2011.

Entre as interações mais prevalentes no estudo destacam-se as que envolvem medicamentos utilizados para a analgesia, como a dipirona.

O gráfico 2 apresenta a relação percentual de prescrições em que foram observadas as 10 interações medicamentosas potenciais teóricas mais frequentes no período de análise de dados. Destaca-se o fato de que estes 10 tipos de IMPT representam um total de 277 tipos de interações que estiveram presentes em pelo menos uma prescrição analisada.

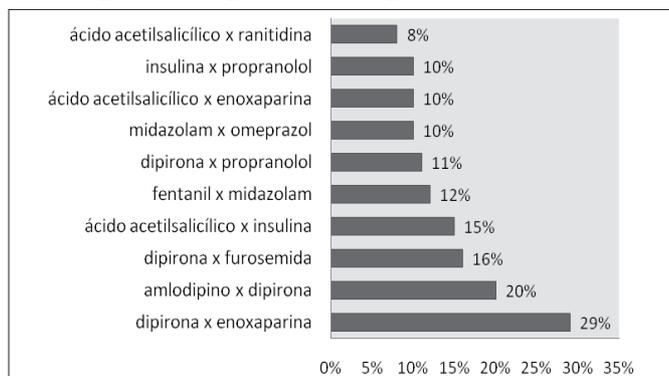


Gráfico 2 - As 10 IMPT mais frequentes nas prescrições do grupo de estudo da UTI adulto do HC-UNICAMP, no período de janeiro a junho de 2011.

Com relação à severidade das interações, há uma acentuada prevalência de IMPT Moderadas e Maiores, como citado na tabela 1. Os gráficos 3 e 4 apresentam a distribuição das principais IMPT maiores e moderadas mais frequentes nas prescrições analisadas. O gráfico 3 apresenta a relação percentual das 10 IMPT mais frequentes entre as 257 IMPT classificadas como maiores, presentes nas prescrições no período de análise de dados, enquanto o gráfico 4 apresenta a mesma correlação para as 10 IMPT mais frequentes entre as 516 IMPT classificadas como moderadas, presentes nas prescrições no período de análise de dados.

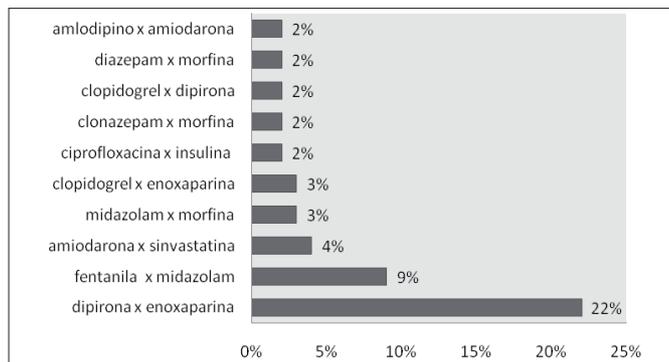


Gráfico 3 – Distribuição das 10 IMPT Maiores mais frequentes (de um total de 257) encontradas nas prescrições do grupo de estudo da UTI adulto do HC-UNICAMP, no período de janeiro a junho de 2011.

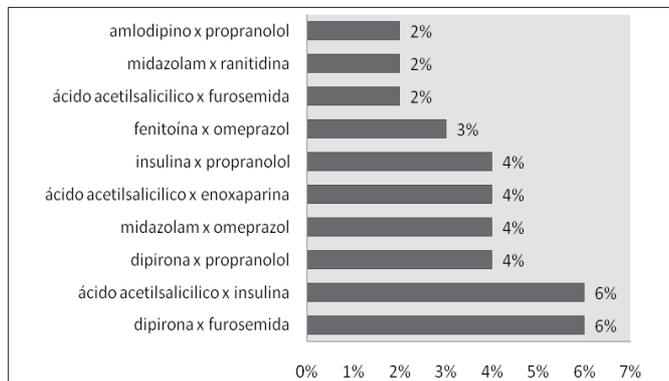


Gráfico 4 – Distribuição das 10 IMPT Moderadas mais frequentes (de um total de 516) encontradas nas prescrições do grupo de estudo da UTI adulto do HC-UNICAMP, no período de janeiro a junho de 2011.

## DISCUSSÃO

Os resultados obtidos neste estudo auxiliam na avaliação dos potenciais riscos envolvendo prescrições de Unidade de Terapia Intensiva. É sabido que pela alta complexidade do ambiente e pelo número elevado de medicamentos que o paciente crítico necessita as prescrições em terapia intensiva estão mais predispostas a apresentar interações medicamentosas potenciais teóricas, assim como esse grupo de pacientes também se encontra mais exposto à ocorrência de eventos adversos a medicamentos, fato atrelado a fatores como o número de medicamentos ministrados e suas vias de administração, a complexidade dos esquemas terapêuticos, a gravidade do estado clínico do paciente, entre outros.<sup>17,18</sup>

Destaca-se o fato de os medicamentos mais frequentes nas prescrições encontrarem-se também entre aqueles que possuem interações medicamentosas potenciais teóricas prevalentes, como é o caso da dipirona, presente na IMPT mais frequente nas prescrições analisadas, assim como em um número elevado de interações com outros medicamentos, e que é observada como um dos medicamentos mais prescritos no período de estudo. É necessário ressaltar aqui o fato de que a real incidência destas interações não é bem determinada, há poucos estudos que se referem à incidência de eventos adversos resultantes de IMPT, diante disso, muitas das orientações de manejo clínico voltam-se mais para o conhecimento dos mecanismos de ação e dos possíveis efeitos das interações, visando uma monitorização mais efetiva para solucionar rapidamente possíveis ocorrências.<sup>8,19</sup>

Com uma parcela de 88,2% das prescrições apresentando ao menos uma IMPT fica evidente a necessidade de avaliação e acompanhamento das prescrições sem negligenciar os riscos das interações potenciais. A prevalência da interação entre a enoxaparina e a dipirona (entre as interações classificadas como maiores) deve ser destacada, por ser esta uma interação que pede em sua orientação de manejo clínico que a dipirona seja suspensa quando possível, ou que seja mantida mediante monitoramento contínuo de possíveis episódios de sangramento. Apesar desta recomendação pouco se sabe sobre a incidência real desta interação, sendo necessária uma avaliação criteriosa caso a caso para estabelecer a relação risco benefício de uma suspensão ou de uma manutenção de terapia medicamentosa com monitoramento contínuo. Esse exemplo é seguido pela maioria das orientações de manejo, que visam sempre a avaliação do risco benefício envolvendo a terapia medicamentosa e a saúde do paciente.<sup>16</sup>

É necessário também ressaltar a prevalência de IMPT classificadas como moderadas, diante das quais na maioria dos casos o farmacêutico clínico juntamente com a equipe multidisciplinar lança o alerta de interação potencial, mas diante da avaliação de gravidade de cada caso deve ser estabelecida a decisão conjunta de manutenção ou alteração da terapia. Nos casos de alteração de concentração plasmática causados por interações desta classe há a vantagem de, para alguns fármacos, poder se verificar sua concentração sérica através de exames clínicos e assim observar se a interação está efetivamente ocorrendo ou não.

A quantificação e classificação de IMPT deste estudo também chamam a atenção para a necessidade de cuidados no uso de medicamentos muito frequentes na prática clínica, mas que exigem especial atenção e acompanhamento de seu uso quando em associação com outras classes de fármacos. Um exemplo é a metoclopramida, presente em 95% das interações medicamentosas potenciais teóricas classificadas como contra indicadas neste estudo. O uso em conjunto da metoclopramida com agentes neurolépticos é contra indicado por seus riscos, embora a incidência dos efeitos da interação seja pouco conhecida.<sup>16</sup>

Por fim, é necessário acrescentar que estudos como este, em que o farmacêutico clínico auxilia na elucidação de riscos e benefícios da terapia medicamentosa representam uma importante ação na mudança de protocolos clínicos e medidas de rastreamento de eventos adversos a medicamentos e otimização da farmacoterapia, visto que, diante desta discussão e acompanhando as visitas beira leito, é possível identificar a

ocorrência de interações reais mais facilmente a partir do conhecimento das interações potenciais de cada prescrição. Com relação a esta possibilidade ressalta-se ainda que durante o decorrer do estudo foram observadas poucas interações reais, havendo evidências mais sólidas apenas para um caso.

### Conclusão

O presente trabalho confirma o perfil já anunciado por outros estudos, que demonstram uma elevada incidência de interações medicamentosas potenciais teóricas em prescrições de UTI. Esse fato coloca em evidência a necessidade de continuidade de pesquisas nesta área, visando ampliar o conhecimento sobre os riscos e benefícios envolvendo interações medicamentosas, seu manejo clínico e sua real incidência.

Além do aspecto teórico, este estudo demonstra ainda a relevância da atuação do farmacêutico clínico em unidades de terapia intensiva, atuando como membro da equipe multidisciplinar, auxiliando na educação continuada em saúde e trabalhando na redução de riscos provenientes da terapia medicamentosa.

## AGRADECIMENTOS

Ao Serviço de Farmácia do Hospital de Clínicas da UNICAMP, por ceder espaço físico, auxiliar em todos os aspectos e possibilitar a realização da pesquisa, a toda equipe multidisciplinar da UTI Adulto (Hospital de Clínicas UNICAMP), pela receptividade, colaboração e aprendizado constante.

Ao apoio Financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPQ

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Society of Health System Pharmacists. "Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug events, and adverse drug reactions". *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1998, v. 55, p. 165-166
2. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al. "Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality". *J. Am. Med. Assoc.*, 1997, v. 277, n. 4, p. 301-306
3. Bates, D.W.; Spell, N.; Cullen, D.J.; Burdick, et. Al. "The costs of adverse drug events in hospitalized patients". *J. Am. Med. Assoc.*, 1997, v. 277, n. 4, p. 307-311
4. Rudis Mi, Brandl Km. "Position paper on critical care pharmacy services. Society of Critical Care Medicine and American College of Clinical Pharmacy Task Force on Critical Care Pharmacy Services". *Crit Care Med.*, 2000, v. 28, n. 11, p. 3746-3750
5. Brasil, Ministério da Saúde - ANVISA - Resolução-RDC nº 7, de 24 de fevereiro de 2010, disponível em <http://www.amib.org.br/pdf/RDC-07-2010.pdf>, acessado em 28/09/2010
6. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, et al. "Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit". *Jama.* Jul 21 1999;282(3):267-270
7. Rivkin ABS, Yin H., et al, "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* (2011) 26, 104.e1–104.e6
8. Monteiro, C., Marques, S. B., Ribeiro, C. F. "Interações medicamentosas como causa de iatrogenia evitável". *Rev Port Clin Geral* 2007;23:63-73
9. Sierra, et. AL. "Potential and real drug interactions in critical care pa-

tients". *Rev Esp Anestesiol Reanim*, 1997, v. 44, n. 10, p. 383-7

10. Meneses, A., Monteiro, H.S. "Prevalência de interações medicamentosas "droga-droga" potenciais em duas utis (pública X privada) de Fortaleza, Brasil". *Rev Bras Ter Intensiva*, 2000, v. 12, n. 1, p. 4-7
11. Goldberg, R.M., Mabee, J., Chan, L., Wong, S., "Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population". *Am J Emerg Med*, 1996, v. 14, n. 5, p. 447-50
12. Hammes, J. A., Pfuetszenreiter, F., Da Silveira, et. Al. "Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva". *Rev. Bras. Ter. Intensiva*, 2008, v. 20, n. 4, p. 359 – 354
13. Moura, C., Prado, N., Acurcio, F., "Potential Drug-Drug Interactions Associated with Prolonged Stays in the Intensive Care Unit A Retrospective Cohort Study". *Clin Drug Investig* 2011; 31 (5): 309-316
14. Lima, R. E. F., Cassiani S. H. B., "Interações medicamentosas potenciais em pacientes de unidade de terapia intensiva de um hospital universitário". *Rev Latino-am Enfermagem*, 2009 março-abril; 17(2)
15. Hinrichsen, S. L., et AL. "Monitoramento do uso de medicamentos prescritos em uma unidade de terapia intensiva". *Rev. enferm. UERJ*, Rio de Janeiro, 2009 abr/jun; 17(2):159-64.
16. Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically
17. Cullen DJ, Sweitzer BJ, Bates DW, Burdick E, Edmondson A, Leape LL, "Preventable adverse drug events in hospitalized patients: A comparative study of intensive care and general care units". *Critical Care Medicine*, V. 25(8), August 1997, pp 1289-1297
18. Kane-Gill, S. L., Jacobi J., Rothschild J. M. "Adverse drug events in intensive care units: Risk factors, impact, and the role of team care". *Critical Care Medicine* 2010 Vol. 38, No. 6 (Suppl.)
19. Reis, M. M., Cassiani, S. H. B. "Adverse drug events in an intensive care unit of a university hospital". *Eur J Clin Pharmacol* (2011) 67:625–632