

Potenciais de interações medicamentosas em pacientes cirúrgicos de um hospital universitário

Potential drug interactions in surgical patients at a university hospital

Posibles interacciones medicamentosas en pacientes quirúrgicos de un hospital universitario

Recebido: 09/06/2022 | Revisado: 19/06/2022 | Aceito: 25/06/2022 | Publicado: 06/07/2022

Lucas Alexandre da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7292-2288>
Universidade Federal do Amazonas, Brasil
E-mail: al974493@gmail.com

Sabrina Santarém de Moraes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0193-7722>
Hospital Universitário Getúlio Vargas, Brasil
E-mail: sabrina.smoraes@yahoo.com.br

Sandra Barros de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9326-2701>
Universidade Federal do Amazonas, Brasil
E-mail: sandra.barros1810@gmail.com

Mírian Brasil Magalhães de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2497-4622>
Hospital Universitário Getúlio Vargas, Brasil
E-mail: mirian.oliveira@ebserh.gov.br

Vívian do Nascimento Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0721-3856>
Hospital Universitário Getúlio Vargas, Brasil
E-mail: viviandnpereira@gmail.com

Gretry Preacy Vieira de Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8402-5234>
Hospital Universitário Getúlio Vargas, Brasil
E-mail: gretry.andrade@ebserh.gov.br

Rebeka Caribé Badin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0385-1498>
Hospital Universitário Getúlio Vargas, Brasil
E-mail: rebekaaalves@hotmail.com

Resumo

Este estudo teve como objetivo identificar, classificar e quantificar os potenciais de interações medicamentosas em pacientes internados em uma unidade cirúrgica. Trata-se de um estudo transversal e retrospectivo realizado na clínica cirúrgica da Unidade do Sistema Neuromuscular do Hospital Universitário Getúlio Vargas, situado no Amazonas, no período de agosto a dezembro de 2019. Ao total foram incluídos cento e noventa e seis pacientes cirúrgicos no estudo, houve predomínio do sexo feminino (61,22%), a média da idade dos pacientes foi de $49,7 \pm 15,6$ anos, com tempo médio de permanência de $7,2 \pm 10,1$ dias. Observou-se que ocorreu potenciais de interações medicamentosas em cento e cinquenta e dois pacientes (77,55%), com média de $3,4 \pm 4,0$ interações por paciente, totalizando seiscentos e cinquenta e nove potenciais de interações. Diante dos resultados obtidos, constata-se que a atuação do farmacêutico clínico é importante para prevenir, detectar e manejar essas possíveis interações em unidades cirúrgicas resultando na otimização do tratamento farmacológico e na melhoria da assistência prestada aos pacientes.

Palavra-chave: Farmacologia; Pacientes hospitalizados; Farmácia clínica.

Abstract

This study aimed to identify, classify and quantify the potential for drug interactions in patients admitted to a surgical unit. This is a cross-sectional and retrospective study carried out at the surgical clinic of the Neuromuscular System Unit of the Getúlio Vargas University Hospital, located in Amazonas, from August to December 2019. In total, one hundred and ninety-six surgical patients were included in the study. There was a predominance of females (61.22%), the mean age of the patients was 49.7 ± 15.6 years, with a mean length of stay of 7.2 ± 10.1 days. It was observed that potential drug interactions occurred in one hundred and fifty-two patients (77.55%), with a mean of 3.4 ± 4.0 interactions per patient, totaling six hundred and fifty-nine potential interactions. According to our results, it appears that the role of the clinical pharmacist is important to prevent, detect and manage these possible interactions in

surgical units, resulting in the optimization of pharmacological treatment and the improvement of care provided to patients.

Keywords: Pharmacology; Hospitalized patients; Clinical pharmacy.

Resumen

Este estudio tuvo como objetivo identificar, clasificar y cuantificar el potencial de interacciones medicamentosas en pacientes ingresados en una unidad quirúrgica. Se trata de un estudio transversal y retrospectivo realizado en la clínica quirúrgica de la Unidad de Sistema Neuromuscular del Hospital Universitario Getúlio Vargas, ubicado en Amazonas, de agosto a diciembre de 2019. En total, se incluyeron ciento noventa y seis pacientes quirúrgicos en el estudio hubo predominio del sexo femenino (61,22%), la edad media de los pacientes fue de $49,7 \pm 15,6$ años, con una estancia media de $7,2 \pm 10,1$ días. Se observó que las posibles interacciones medicamentosas ocurrieron en ciento cincuenta y dos pacientes (77,55%), con una media de $3,4 \pm 4,0$ interacciones por paciente, totalizando seiscientos cincuenta y nueve interacciones potenciales. A la vista de los resultados obtenidos, parece importante el papel del farmacéutico clínico para prevenir, detectar y gestionar estas posibles interacciones en las unidades quirúrgicas, repercutiendo en la optimización del tratamiento farmacológico y la mejora de la atención a los pacientes.

Palabras clave: Farmacología; Pacientes hospitalizados; Farmacia clínica.

1. Introdução

Nas últimas décadas o conceito de erros de medicação (EM) e eventos adversos a medicamentos (EAMs) vêm recebendo bastante atenção da comunidade científica e da população (Badin, Martins; Manaças, 2022; Kopp et al., 2006). Segundo a publicação *To Err Is Human: Building a Safer Health System*, do Instituto Americano de Medicina, os erros médicos são responsáveis por mais mortes por ano do que acidentes automobilísticos, câncer de mama e AIDS (Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America, Kohn, Corrigan, & Donaldson, 2000). Esses erros causam um dano financeiro significativo nos hospitais, somente nos Estados Unidos estima-se que o valor devido à morbimortalidade relacionada a medicamentos seja de 76,6 bilhões de dólares por ano (Ernst, & Grizzle, 2001).

No caso dos EAMs, os potenciais de interações medicamentosas (pDDIs do inglês *potential drug - drug interactions*) são as causas mais relacionadas, sendo evitáveis clinicamente (Leape & Berwick, 2005; Juurlink et al., 2003). As pDDIs ocorrem quando um medicamento altera o efeito de outro devido seu uso simultâneo. Em poucos casos, as interações medicamentosas têm relevância clínica e podem levar a danos graves, sendo evitáveis com modificações terapêuticas (Zheng et al., 2018).

Um dos principais fatores de risco para a ocorrência de interações medicamentosas (IMs) é o uso de vários medicamentos em conjunto, as estimativas de ocorrência estão entre 3 a 5% em pacientes que usam menos de cinco medicamentos e 20% entre aqueles que fazem uso de 10 a 20 medicamentos concomitantes (Petri et al., 2020). Essa relação direta entre as IMs e a polifarmácia têm ganhado maior notoriedade na área médica, em especial no âmbito hospitalar (Badin et al., 2022; Cedraz & Santos, 2014).

Os pacientes internados em hospitais são os mais expostos as IMs, segundo o estudo realizado no hospital universitário do Rio de Janeiro, 74% dos pacientes estavam expostos a interações medicamentosas durante sua permanência na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), sendo identificados 72,7% de IMs nas prescrições, 6,8% dos pacientes apresentaram eventos adversos decorrente das interações. Entre os efeitos relatados estavam: hipotensão, bradicardia, hemorragia, hepatotoxicidade, *rash* cutâneo, náusea e convulsão (Santos, 2017).

Para análise das IMs existem diversos verificadores *online* que variam de acordo com a sensibilidade e especificidade para detectar pDDIs na prática de rotina, como Micromedex®, Drug Interaction Facts®, Lexi-Interact®, Pharmavista®, EpocratesRx®, entre outros (Roblek et al., 2015). O Micromedex® é utilizado em 4,5 mil hospitais em 80 países, sendo uma das maiores bases de dados, e muito utilizado no dia a dia (Micromedex® Healthcare Series).

Na UTI, são encontrados pacientes que passaram por cirurgias ou quadros graves, os pacientes neurológicos são encontrados em um número razoável e acabam sendo expostos a IMs, principalmente devido a especificidade do seu

tratamento. Com isso, o presente estudo tem o objetivo de identificar, classificar e quantificar os potenciais de interações medicamentosas em pacientes internados em uma unidade cirúrgica de um hospital de alta complexidade.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo transversal e retrospectivo dos prontuários e prescrições médicas dos pacientes internados na unidade cirúrgica neuromuscular do Hospital Universitário Getúlio Vargas, localizado no Estado do Amazonas, pertencente ao Sistema Único de Saúde (SUS), no período de agosto a dezembro de 2019. Os critérios de inclusão foram todos os prontuários dos pacientes maiores de 18 anos e que tenham prescritos pelo menos dois medicamentos e o critério de exclusão foi tempo de internamento inferior a 24 horas. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Amazonas, sob protocolo de número CAAE nº 4.795.456, por se tratar de uma revisão de dados foi solicitado isenção do Termo Livre e Esclarecido (TCLE). A coleta de dados foi obtida pela análise de prontuários, prescrições médicas e consulta ao Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU), abordando os dados demográficos, clínicos e farmacológicos dos pacientes. A análise dos potenciais de interações medicamentosas foi referente às primeiras 24 horas de internamento. Para verificar a possibilidade de interações utilizamos as monografias dos fármacos da base de dados do Micromedex®. Os fármacos utilizados foram categorizados conforme sistema de classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC). A análise estatística foi realizada através do software BioEstat 5.3. Os testes estatísticos foram aplicados com 95% de confiança e os resultados serão apresentados em forma de tabela. Para as variáveis quantitativas foram calculadas a média e o desvio padrão.

3. Resultados

Ao total foram incluídos cento e noventa e seis pacientes cirúrgicos no estudo, houve predomínio do sexo feminino (61,22%), e a média da idade dos pacientes foi de $49,7 \pm 15,6$ anos com variação de 18 a 83 anos. O tempo médio de permanência foi de $7,2 \pm 10,1$ dias. Em relação as especialidades cirúrgicas, houve predomínio da neurocirurgia com cento e treze pacientes (57,65%), dados demográficos e clínicos estão pormenorizados na Tabela 1.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes cirúrgicos.

Características	Valores
Pacientes (n)	196
Sexo (%)	
Homens	38,78
Mulheres	61,22
Idade, anos (média, DP)	49,7 ± 15,6
Tempo de internamento, dias (média, DP)	7,2 ± 10,1
Especialidade cirúrgica (%)	
Neurocirurgia	57,65
Ginecologia	7,69
Otorrinolaringologia	5,77
Geral	4,81
Oftalmologia	3,85
Vascular	1,92
Cabeça e pescoço	1,44
Outros	16,87

Fonte: Dados do estudo - Hospital Universitário Getúlio Vargas, Amazonas (2019).

No que diz respeito a quantidade de medicamentos prescritos, 19,39% dos pacientes tiveram prescritos menos que cinco medicamentos enquanto que os demais (80,61%) foram prescritos cinco ou mais medicamentos, tendo uma média geral $7,4 \pm 3,3$ medicamentos por prescrição.

A Tabela 2 apresenta dados dos medicamentos prescritos conforme classificação ATC, tendo como principal classe prescrita os medicamentos relacionados com o sistema Nervoso (26,65%), seguido do aparelho digestivo e metabolismo (26,5%), do sangue e órgãos hematopoiéticos (23,67%) e aparelho cardiovascular (15,32%).

Tabela 2. Principais medicamentos utilizados em pacientes cirúrgicos conforme a Classificação Terapêutica Anatômica Química (ATC).

Classe Farmacêutica ATC	Medicamento	Nº	(%)
Sistema nervoso	Dipirona	182	13,22
	Tramadol	53	3,85
	Diazepam	45	3,27
	Fenitoína	34	2,47
	Paracetamol	13	0,94
	Amitriptilina	9	0,65
	Fenobarbital	8	0,58
	Carbamazepina	6	0,44
	Haloperidol	5	0,36
	Quetiapina	5	0,36
	Morfina	4	0,29
	Zolpidem	3	0,22
Aparelho digestivo e metabolismo	Metoclopramida	138	10,02
	Omeprazol	82	5,95
	Ondansetrona	54	3,92
	Insulina Humana Regular	53	3,85
	Ranitidina	26	1,89
	Insulina NPH	7	0,51
	Bromoprida	5	0,36
Sangue e órgãos hematopoiéticos	Glicose	138	10,02
	Ringer Lactato	93	6,75
	Cloreto de sódio	60	4,36
	Enoxaparina	35	2,54
Aparelho cardiovascular	Captopril	129	9,37
	Losartana	27	1,96
	Anlodipino	18	1,31
	Hidroclorotiazida	11	0,80
	Enalapril	6	0,44
	Sinvastatina	5	0,36
	Norepinefrina	5	0,36
	Furosemida	5	0,36
	Atenolol	5	0,36
Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico	Cefalotina	36	2,61
	Cefazolina	10	0,73
	Vancomicina	7	0,51
	Meropenem	6	0,44
Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulina	Dexametasona	15	1,09
	Levotiroxina	6	0,44
	Prednisona	4	0,29
Sistema musculoesquelético	Tenoxicam	6	0,44
	Baclofeno	4	0,29
	Ibuprofeno	3	0,22
Aparelho respiratório	Fenoterol	4	0,29
	Acetilcisteína	4	0,29
	Prometazina	3	0,22
Total		1377	100

Fonte: Dados do estudo - Hospital Universitário Getúlio Vargas, Amazonas (2019).

Houve potenciais de IMs em cento e cinquenta e dois pacientes (77,55%), com média de $3,4 \pm 4,0$ interações por paciente. Ao total foram seiscentos e cinquenta e nove potenciais de IMs. Considerando o perfil de gravidade observou-se que

trezentos e noventa e seis (60,1%) foram maiores, duzentos e quatro (31 %) moderadas, trinta e quatro (5,1%) leves e vinte e cinco (3,8%) contraindicadas.

A Tabela 3 demonstra os principais potenciais de interações medicamentosas em pacientes cirúrgicos, os fármacos mais implicados foram: captopril, ringer, metoclopramida, tramadol, insulina regular humana, diazepam, losartana, fenitoína e dexametasona.

Tabela 3. Os dez principais potenciais de interações medicamentosas maiores encontradas em pacientes cirúrgicos.

Fármacos envolvidos	(N)	Classificação da documentação	Mecanismo
Captopril + Ringer	74	Boa	Níveis reduzidos de aldosterona.
Metoclopramida + Tramadol	53	Pouca	Efeito farmacológico aditivo.
Insulina humana regular + Metoclopramida	49	Pouca	Aumento da motilidade gastrointestinal pela metoclopramida e subsequente aumento da distribuição de alimentos aos intestinos com aumento da glicose no sangue.
Metoclopramida + Diazepam	36	Pouca	Efeito farmacológico aditivo.
Captopril + Losartana	21	Excelente	Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona.
Fenitoína + Tramadol	13	Pouca	Indução do metabolismo do tramadol, mediado por CYP3A4.
Dexametasona + Fenitoína	13	Pouca	Indução do metabolismo do dexametasona, mediado por CYP3A.
Ondansetrona + Tramadol	11	Pouca	Efeitos serotoninérgicos aditivos.
Diazepam + Tramadol	9	Pouca	Depressão aditiva do SNC.
Amitriptilina + Metoclopramida	8	Pouca	Desconhecido

Fonte: Dados do estudo - Hospital Universitário Getúlio Vargas, Amazonas (2019).

A análise estatística demonstrou que a quantidade de potenciais de interações medicamentosas aumenta, de forma significativa, com o aumento do número de fármacos. A correlação entre o número de potenciais de interações medicamentosas e o número de fármacos utilizados pelos pacientes foi avaliada através do coeficiente de correlação de Pearson ($p < 0,0001$, $r = 0,823$). Entretanto, não ocorreu associação entre idade ($p = 0,0164$), sexo ($p = 0,1136$) e tempo de internamento ($p = 0,0004$) com número de potenciais de interações medicamentosas.

4. Discussão

Há poucos estudos de interações medicamentosas em pacientes cirúrgicos, algumas interações apresentam manifestação clínica de início lento, muitas vezes sendo consideradas como agravamento da patologia pré-existente ou surgimento de uma nova condição patológica, o que dificulta a identificação e o manejo desses eventos adversos (Petri et al., 2020; Correr et al., 2007). No presente estudo ocorreu uma prevalência do sexo feminino em consonância com o estudo de Petri et al. (2020), diferindo dos resultados encontrados por Passos, Santos, Bergamini e Souza (2012), Bleich et al (2009) e Cruciol-Souza e Thomson (2006).

No que diz respeito a faixa etária, cerca de 71,94% dos participantes do estudo possuíam idade inferior a 60 anos e também não foi encontrada diferença significativa entre as IMs potenciais em relação a idade, esse achado está em consonância

com o estudo de Petri et al. (2020). Contudo, vale salientar que a presença de comorbidades faz-se mais presente na faixa etária mais idosa e conseqüentemente utilizam um maior número de fármacos (Petri et al., 2020) (Passos et al., 2012). A média de idade do presente estudo foi $49,7 \pm 15,6$ anos, sendo menor do que as encontradas nos estudos realizados por Petri et al. (2020), Gonçalves et al., (2016). Seguindo a mesma tendência, a média geral de medicamentos prescritos foi de $7,4 \pm 3,3$, inferior ao encontrado nos estudos conduzidos por Moreira et al. (2017) e Gonçalves et al. (2016).

Em relação à abordagem farmacoterapêutica desses pacientes, os principais fármacos prescritos estavam relacionados ao Sistema nervoso, Sangue e órgãos hematopoiéticos e Aparelho cardiovascular. O medicamento mais prescrito neste estudo foi a dipirona seguido pela metoclopramida e glicose. A metoclopramida também foi destaque em outros estudos (Petri et al., 2020; Passos et al., 2012; Silva et al., 2018).

A média de interações medicamentosas por paciente foi similar ao verificado pelos estudos de Petri et al. (2020), Gonçalves et al. (2016), Passos et al. (2012) e Locatelli (2007). Os potenciais de interações medicamentosas mais frequentes foram classificados como maiores/graves em concordância com os resultados dos trabalhos realizados por Petri et al. (2020) e Silva et al. (2010).

A principal interação grave detectada foi à associação entre Captopril e Ringer, que pode resultar em hipercalemia. Embora esses aumentos sejam geralmente transitórios, é recomendado o monitoramento dos níveis de potássio sérico para elevações persistentes em pacientes com esta combinação, especialmente aqueles pacientes com disfunção renal concomitante ou idosos. A segunda interação grave mais encontrada foi a associação entre a metoclopramida e o tramadol. O uso concomitante de metoclopramida e um depressor do SNC (por exemplo, sedativos, hipnóticos, opioides e ansiolíticos) pode resultar em um risco aumentado de depressão do SNC e por esse fato deve ser evitado, caso a coadministração seja necessária, recomenda-se monitorar adequadamente os possíveis efeitos adversos (Micromedex® Healthcare Series).

É importante observar que o alto índice de interações medicamentosas indica a importância da referida temática e reforça a necessidade de acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes hospitalizados, inclusive pacientes cirúrgicos no intuito de prevenir e diminuir as conseqüências decorrentes dessas interações. Nesse cenário o farmacêutico clínico ocupa destaque como membro consultor na equipe multidisciplinar, já que o referido profissional possui habilidade técnica e conhecimento direcionado para as propriedades farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos. A análise da farmacoterapia antes da dispensação aliada a intervenção no que concerne a problemas relacionados a medicamentos (PRM) é uma ferramenta útil para racionalizar o uso de medicamentos e aumentar a segurança do seu uso no ambiente hospitalar (Petri et al., 2020).

No presente estudo ocorreu correlação entre o número de potenciais de interações medicamentosas e o número de fármacos prescritos, sugerindo que o número de medicamentos prescritos é um fator preditivo que aumenta o risco de interações em pacientes hospitalizados, seguindo a tendência de outros estudos (Garske et al., 2016; Carvalho et al. 2013). Entretanto, não foi observado diferenças nas taxas de potencial de interação medicamentosa em relação à idade e ao tempo de internamento.

Como principal fator limitante desse estudo podemos destacar a ausência da avaliação das manifestações clínicas como conseqüências dessas interações medicamentosas, por esse fato utilizamos a denominação potenciais de interações medicamentosas, ademais, o estudo foi unicêntrico.

5. Conclusão

O presente trabalho detectou um alto índice de potenciais de interações medicamentosas em pacientes cirúrgicos, o que evidencia a importância do monitoramento farmacológico nessa população a fim de potencializar os benefícios farmacoterapêuticos e minimizar complicações advindas dessas associações medicamentosas. A propagação do conhecimento

sobre interações medicamentosas entre os profissionais de saúde e seus efeitos deletérios é um dos principais alicerces para a segurança do paciente. Nesse contexto, a atuação do farmacêutico clínico em uma equipe multidisciplinar é muito importante para prevenir, detectar e manejar essas possíveis interações em unidade cirúrgicas resultando na otimização do tratamento farmacológico e na melhoria da assistência prestada aos pacientes.

Referências

- Badin, R. C., Martins, C. S. M., & Manaças, L. R. A. (2022). Pharmacological profile and potential drug interactions in ovarian cancer hospitalized patients. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 10781552221091298.
- Bleich, G. W., Bleich, A., Chiamulera, P., Sanches, A. C. C., Schneider, D. S. L. G., & Teixeira, J. J. V. (2009). Frequency of potential interactions between drugs in medical prescriptions in a city in southern Brazil. *São Paulo Medical Journal*, 127(4), 206-210.
- Carvalho, R. E. F. L., Reis, A. M. M., Faria, L. M. P., Zago, K. S. A., & Cassiani, S. H. B. (2013). Prevalência de interações medicamentosas em unidades de terapia intensiva no Brasil. *Acta Paul Enferm*, 26(2), 150-7.
- Cedraz, K.N., & Santos, J. M. C. (2014). Identificação e caracterização de interações medicamentosas em prescrições médicas da unidade de terapia intensiva de um hospital público da cidade de Feira de Santana, BA. *Rev Soc Bras Clin Med.*, 12(2), 124-30.
- Correr, C. J., Pontarolo, R., Ferreira, L. C., & Baptista, S. A. (2007). Riscos de problemas relacionados com medicamentos em pacientes de uma instituição geriátrica. *Revista Brasileira De Ciências Farmaceuticas*, 43, 55-62.
- Cruciol-Souza, J. M., & Thomson, J. C. (2006). Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. *J Pharm Pharm Sci.*, 9(3), 427-433.
- Ernst, F. R., & Grizzle, A. J. (2001). Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *Journal of the American Pharmaceutical Association (Washington, D.C.: 1996)*, 41(2), 192-199. [https://doi.org/10.1016/s1086-5802\(16\)31229-3](https://doi.org/10.1016/s1086-5802(16)31229-3)
- Garske, C. C. D., Brixner, B., Freitas, A. P., & Schneider, A. P. H. (2016). Avaliação das interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes em unidade de terapia intensiva. *Revista Saúde e Pesquisa*, 9(3), 483-490.
- Gonçalves, S. S., Rodrigues, H. M. S., Jesus, I. S., Carneiro, J. A. O., & Lemos, G. S. (2016). Ocorrência clínica de interações medicamentosas em prescrições de pacientes com suspeita de reação adversa internados em um hospital no interior da Bahia. *Rev. Aten. Saúde*, 14(48), 32-39. <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true>
- Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America, Kohn, L. T., Corrigan, J. M., & Donaldson, M. S. (Eds.). (2000). *To Err is Human: Building a Safer Health System*. National Academies Press (US).
- Juurink, D. N., Mamdani, M., Kopp, A., Laupacis, A., & Redelmeier, D. A. (2003). Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA*, 289(13), 1652-1658. <https://doi.org/10.1001/jama.289.13.1652>
- Kopp, B. J., Erstad, B. L., Allen, M. E., Theodorou, A. A., & Priestley, G. (2006). Medication errors and adverse drug events in an intensive care unit: direct observation approach for detection. *Critical care medicine*, 34(2), 415-425. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000198106.54306.d7>
- Leape, L. L., & Berwick, D. M. (2005). Five years after To Err Is Human: what have we learned? *JAMA*, 293(19), 2384-2390. <https://doi.org/10.1001/jama.293.19.2384>
- Locatelli, J. (2007). Interações medicamentosas em idosos hospitalizados. *Rev. Einstein On Line*, 5(4), 343-346.
- Micromedex® Healthcare Series (Internet database). Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true>
- Moreira, M. B., Mesquita, M. G. R., Stipp, M. A. C., & Paes, G.O. (2017). Potential intravenous drug interactions in intensive care. *Rev Esc Enferm USP*, 51, e03233.
- Passos, M. M. B., Santos, R. C., Bergamini, V. G., & Souza, D. C. (2012). Interações medicamentosas em pacientes internados na clínica médica de um hospital de ensino e fatores associados. *Rev. Bras. Farm.*, 93(4), 450-456.
- Petri, A. A., Schneider, A., Kleibert, K. R. U., Bittencourt, V. L. L., Winkelmann, E. R., & Colet, C. d. F. (2020). Interações medicamentosas potenciais em pacientes hospitalizados. *Rev. Aten. Saúde*, 18(63), 31-42.
- Roblek, T., Vaupotic, T., & Mrhar, A. (2015). Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 7, 131-142.
- Santos, M. H. B. A. (2017). Análise de interações medicamentosas potenciais e de eventos adversos a medicamentos em uma unidade de terapia intensiva (Dissertação de mestrado não publicada). Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.
- Silva, N. M. O., Carvalho, R. P., Bernardes, A. C. A., Moriel, P., Mazzola, P. G., & Franchini, C. C. (2010). Avaliação de potenciais interações medicamentosas em prescrições de pacientes internadas, em hospital público universitário especializado em saúde da mulher, em Campinas-SP. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*, 31(2), 171-176.
- Silva, U. D. A., Soeiro, C. L. S., Resque, R. L., Gomes, M. R. F., Costa, É. R. G., Fujishima, M. A. T., & Dantas, D. S. (2018). Interações medicamentosas e consequentes intervenções farmacêuticas na Unidade de Terapia Intensiva de um hospital privado em Macapá, Amapá. *Vigil. sanit. Debate*, 6(2), 29-37.
- Zheng, W. Y., Richardson, L. C., Li, L., Westbrook, J. I., & Baysari, M. T. (2018). Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*, 74, 15-27.