

Avaliação de eventos clínicos adversos decorrentes de interações medicamentosas em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário

Assessment of adverse clinical events resulting from drug interactions in an intensive care unit of a university hospital

Valdemir Cordeiro de Paula¹, Rafaella Rodrigues Barreto², Eliane Jucielly Vasconcelos Santos³, André Santos da Silva⁴, Maria Bernadete de Sousa Maia¹

¹ Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

² Hospital Militar de Área de Recife

³ Hospital das Clínicas da UFPE

⁴ Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF

*Correspondência:

E-mail: depaula97@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Avaliar os eventos clínicos adversos (ECA) decorrentes das interações medicamentosas (IM) em pacientes portadores ou não de nefropatias ou hepatopatias internados em uma unidade de terapia intensiva de um Hospital Universitário. **Material e Métodos:** O estudo foi observacional, prospectivo com análise qualitativa e quantitativa. Utilizou-se prescrições e prontuários de pacientes em uso de dois ou mais fármacos, bem como o software DrugReax[®] para identificação e classificação das IM e ECA. **Resultados:** Dos 200 indivíduos, 35 (17,5%) foram classificados no grupo de pacientes hepatopátas, 68 (34%) nefropatas e 97 (48,5%) sem hepatopatias ou nefropatias (SHN). Os grupos apresentaram média de idade superior a 60 anos e tempo de internação maior que 20 dias. Identificaram-se 449 IM, destas, mais de 75% do tipo droga-droga, cuja maior ocorrência foi 289 (64,4%) no grupo SHN. Observou-se 79 ECA, cuja depressão respiratória e a hipo ou hiperglicemia foram os mais frequentes. A quantidade de medicamentos prescritos e ação no CYP450, bem como o tempo de internamento e o índice de comorbidade de Charlson, foram as variáveis com maior ocorrência de ECA nas IM. **Conclusões:** As características farmacológicas e clínicas demonstram contribuir para delinear um perfil de paciente mais susceptível a ECA resultante das IM.

Palavras-chave: Farmacoepidemiologia; Farmacoterapia; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Monitoramento de Medicamentos.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the clinical adverse events (ECA) resulting from drug interactions (IM) in patients with or without nephropathy or liver disease admitted to an intensive care unit of a university hospital. **Methods:** The study was observational, prospective qualitative and quantitative analysis. We used prescriptions and medical records of patients taking two or more drugs, and the DrugReax[®] software for identification and classification of IM and ECA. **Results:** Of the 200 subjects, 35 (17.5%) were classified in the group of patients with liver disease, 68 (34%) renal disease and 97 (48.5%) without liver disease or kidney diseases (SHN). The groups had a higher mean age 60 years and length of stay greater than 20 days. 449 IM were identified, of these, over 75% of drug-drug type, whose greatest occurrence was 289 (64.4%) in the SHN group. It was observed 79 ECA, whose respiratory depression and hypo- or hyperglycemia were the most frequent. The amount of prescription drugs and action in the CYP450 and the hospital stay and the Charlson comorbidity index, were the variables with greater incidence of ACE in IM. **Conclusions:** Pharmacological and clinical data demonstrate contribute to outline a more susceptible patient profile ECA resulting from IM.

Keywords: Pharmacoepidemiology; Drug Therapy; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Drug Monitoring

INTRODUÇÃO

A interação medicamentosa (IM) é um evento clínico em que os efeitos de um medicamento são alterados pela presença de outro fármaco, alimento, bebida, algum agente químico ou ambiental (MONTEIRO et al., 2015).

Muitas vezes os médicos subestimam as consequências clínicas de uma IM e atribuem a causa a uma reação adversa resultante da doença e não aos fármacos prescritos (CACCIA et al., 2013).

Apesar da escassez de relatos sobre IM clinicamente evidentes, o conhecimento das propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas das diferentes medicações aponta para o risco potencial de sua ocorrência (PIRMOHAMED, 2010). As IMs são consideradas eventos adversos evitáveis, passíveis de prevenção e de intervenção (GRASSBY, 2010). Nesse sentido, a sua identificação e classificação pelo farmacêutico poderia otimizar a abordagem clínica desse tipo de evento (AL-HAJJE et al., 2012).

Ao se avaliar a possibilidade de IM, deve-se atentar para fatores determinantes de sua ocorrência, tais como a natureza química do fármaco, o número de medicamentos utilizados, a idade avançada e a presença de hepato e nefropatias. Indivíduos com Doenças Renais Crônicas (DRC) constituem uma população de alto risco para IM potencialmente graves, por serem predominantemente idosos, hipertensos, diabéticos e por apresentarem dificuldade de excreção renal de fármacos (MARQUITO et al., 2013). Já os pacientes hepatopatas apresentam um risco eminente de IM devido grande parte dos medicamentos utilizarem das mesmas vias metabólicas do processo de biotransformação, principalmente das que se encontram relacionadas com o citocromo P450 (CYP450). O citocromo P450 está presente no retículo endoplasmático dos hepatócitos e catalisa as reações de fase I de mais da metade de todos os xenobióticos (CASCORBI, 2012).

Estima-se que a incidência de IM varie de 3 a 5% em pacientes que utilizam vários medicamentos, aumentando em 20% ou mais em pacientes usando 10 a 20 fármacos, o que demonstra a importância e significância desse problema. A polimedicação está associada ao aumento do risco e da gravidade das reações adversas a medicamentos (RAM), na ocorrência de IM, nas causas de toxicidade cumulativa e erros de medicação, bem como na redução da adesão ao tratamento e elevação da

morbimortalidade (AMARAL & PERASSOLO, 2012).

A prescrição simultânea é mais frequente, em decorrência da gravidade do quadro clínico e instabilidades apresentadas pelos pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), além de comorbidades que podem estar associadas ao maior risco de IM (NEVES & COLET, 2015). O monitoramento das prescrições nas UTI é muito importante diante das complicações relacionadas ao uso de medicamentos, que representam 3 a 5% das RAM que podem ser prevenidas em hospitais (CEDRAZ & JÚNIOR, 2014).

A significância clínica de uma interação é um dos principais fatores que determina se ela vai se tornar um Evento Clínico Adverso (ECA). Além dos fatores ligados aos pacientes, as IM estão associadas a fatores relativos às características farmacológicas dos medicamentos a que os pacientes estão submetidos. As prescrições de medicamentos com índice terapêutico estreito apresentaram quatro vezes mais chances de resultar em IM, no caso das prescrições que constavam medicamentos com ação no CYP450, apresentavam três vezes mais chances e finalmente para os pacientes que receberam dez ou mais medicamentos a chance foi seis vezes maior (REIS, 2009). O número de medicamentos prescritos é de extrema importância visto que as estimativas de ocorrência de IM estão entre 3% a 5% em pacientes que fazem uso de poucos fármacos e 20% entre aqueles que fazem uso de 10 a 20 fármacos simultaneamente (BRUNTON, CHABNER & KNOLLMAN, 2012).

A IM é uma das variáveis que mais afeta o tratamento, e o significado clínico é de difícil previsão. O farmacêutico clínico tem diversas atuações relacionadas à terapia medicamentosa nos serviços de saúde, incluindo a revisão das prescrições em busca de IM e a realização de recomendações, o que deve contribuir para a segurança do paciente (OKUNO et al., 2013).

Diante desse cenário, o conhecimento prévio de possíveis IM a partir de sua identificação na prescrição pode se mostrar um indicador útil para a eficácia terapêutica. Portanto, o objetivo desse estudo foi avaliar potenciais ECA decorrente de IM, em pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário da cidade do Recife.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi observacional, prospectivo, com abordagem qualitativa e quantitativa, no período de junho de 2013 a dezembro de 2014. O local do estudo foi em uma Unidade de Terapia

Intensiva (UTI) de um Hospital Universitário do Recife, o qual é considerado uma instituição de referência no Estado em diversas especialidades médicas.

Foram avaliados os dados contidos nos prontuários e nas prescrições de duzentos pacientes (n=200) portadores de hepatopatias (PH), nefropatias (PN) e sem hepatopatias ou nefropatias (SHN). O critério de inclusão foi ser adultos ou idosos de ambos os sexos com idade mínima de 18 anos, conscientes ou não, com mais de 24 horas de internação, sendo submetidos a tratamento medicamentoso com dois ou mais fármacos.

Realizou-se acompanhamento presencial aos pacientes na unidade de internação junto à equipe multidisciplinar do hospital, sendo registrada a ocorrência dos Eventos Clínicos Adversos (ECA) em consequências das interações medicamentosas (IM) potenciais.

Para a operacionalização da coleta de dados, foi utilizada como ferramenta uma planilha denominada "Identificação de IM e ECA", constituída por três seções:

A - Caracterização demográfica e clínica dos pacientes.

Esta seção foi composta de variável categórica (sexo) e quantitativa (idade, tempo de internação, índice *Simplified Acute Physiologic Score* (SAPSII) – UTI adulto, e índice de comorbidade de Charlson). Estes índices foram validados em UTI e atualmente são empregados na prática clínica.

O índice SAPSII foi determinado considerando as primeiras 24 horas de admissão, cujo cálculo foi realizado com base na planilha eletrônica disponível em <http://www.sfar.org/scores2/saps2.html>.

O SAPSII é um índice de medida de gravidade empregado nos pacientes adultos internados em UTI. É composto por dezessete variáveis, sendo doze fisiológicas agudas (frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, temperatura, sódio sérico, bicarbonato sérico, bilirrubina e escala de Glasgow), idade, tipo de admissão, doença preexistente. O escore final do índice, resultante do somatório da pontuação das variáveis, indica a gravidade do paciente que será tão maior quanto maior for a pontuação obtida, além de estimar a probabilidade de sobrevida (LE GALL, LEMESHOW & SAULNIER, 1993).

O índice de comorbidade de Charlson foi obtido pela soma dos respectivos escores das condições clínicas do paciente coletadas, das informações disponíveis no prontuário e prescrições médicas. É um método de

classificação de gravidade que utiliza dados dos diagnósticos secundários e da idade para atribuir o risco de morte ao paciente. Com base no risco relativo, dezenove condições clínicas foram selecionadas para compor o índice, para cada uma dessas condições, foi atribuída uma pontuação, representada por um peso que varia entre um e seis. Para gerar um escore único, idade do paciente também foi atribuída peso (CHARLSON et al, 1994; CHARLSON et al, 1987).

B - A classificação das potenciais interações medicamentosas foi obtida analisando-se os medicamentos que constavam em cada prescrição utilizando-se o recurso DrugInteractions da base de dados Micromedex®, sendo complementada pelo DRUGDEX®/Micromedex® (MICROMEDEX, 2014);

C - Eventos Clínicos Adversos (ECA) ocorridos durante a internação foram coletados das seguintes seções do prontuário: anotações de evolução clínica do paciente, exames laboratoriais, anotações de enfermagem e as prescrições médicas. A consulta a essas seções visava a identificar os critérios de rastreabilidade para ECA; como os parâmetros clínicos, sintomas, queixas, complicações e ocorrências relatadas nos prontuários, que podem ser interpretados como ECA (FORSTER et al.,2008)

Os dados obtidos foram organizados sob a forma de tabelas e gráficos com auxílio do software *Microsoft Excel*® (versão 2010) e software *Microsoft Word*® (versão 2010) para o processamento de texto.

Foi utilizada estatística descritiva (percentual, média e desvio padrão), para um melhor entendimento dos resultados.

O desenvolvimento do estudo seguiu os preceitos éticos disciplinados pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 1996), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco, sob o número 327.807/13.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 200 indivíduos analisados, 35 (17,5%) foram classificados no grupo de pacientes portadores de hepatopatias (PH), 68 (34%) no grupo de portadores de nefropatias (PN) e 97 (48,5%) no grupo de pacientes sem hepatopatias ou nefropatias (SHN). Em todos os grupos de pacientes a média de idade foi acima de 60 anos com tempo médio de internação maior que 20 dias, conforme Tabela 1.

Tabela 1 – Análise univariada das características demográficas e tempo de internação associadas à ocorrência de interações medicamentosas (IM) em uma unidade de terapia intensiva (UTI) de um Hospital Universitário. Recife, PE, Brasil, 2014.

Grupos	Total de pacientes	Sexo		Idade (anos)*	Tempo de internação (dias)*
		Masculino n (%)	Feminino n (%)		
PH	35	27 (77)	8 (23)	62,37± 10,95	23,29 ± 7,95
PN	68	39 (57)	29 (43)	66,71± 16,86	23,79 ± 9,99
SHN	97	55 (57)	42 (43)	65,04± 15,93	26,26 ± 9,18

Legenda: PH – grupo de pacientes portadores de hepatopatias; PN - grupo de pacientes portadores de nefropatias; SHN - grupo de pacientes sem hepatopatias ou nefropatias; *resultados expressos pela média ± desvio padrão da média.

Fonte: Dados da pesquisa, 2014.

Em diversos estudos a faixa etária é sempre vista como um fator relevante e, muitas vezes, de risco. As interações medicamentosas são mais frequentes nos idosos, por serem indivíduos, na grande maioria, portadores de doenças crônicas e, conseqüentemente, utilizarem grande variedade de medicamentos. Além disso, a deterioração das funções hepática e renal, assim como a diminuição do metabolismo e eliminação dos medicamentos, torna esse grupo mais vulnerável ao risco de interações medicamentosas (VIEIRA & HUANG, 2012).

O presente estudo confirma a relação das IM com a faixa etária dos pacientes, evidenciado na literatura.

No estudo, o tempo aproximado de permanência dos pacientes na UTI foi de 24 dias, sendo o tempo muito abaixo da média preconizada pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) em 2013. De acordo com a ANS, analisando os dados de diversos hospitais do Distrito Federal, relatou uma média de permanência na UTI Adulto de 5,9 a 30,9 dias. É possível justificar uma mudança no cenário das UTI's brasileiras ao longo dos anos com relação ao aumento médio no tempo de permanência, devido à indisponibilidade de leitos em unidades intermediárias e enfermarias, o adiamento da transferência de pacientes críticos da emergência, bem como o aperfeiçoamento continuado de novas tecnologias (OLIVEIRA et al., 2010).

Foram identificadas 449 interações medicamentosas (IM) potenciais das quais 17 foram em pacientes do grupo PH, 143 em

pacientes do grupo PN e 289 do grupo SHN. Em relação ao tipo de IM, a interação droga-droga foi a mais prevalente com 389 (86,6%) ocorrências.

O número de Eventos Clínicos Adversos (ECA) identificados decorrentes das IM foi 79 (17,6%), distribuídos entre os três grupos do estudo, conforme Tabela 2. Este dado foi percentualmente muito acima do encontrado por BUCSA et al. (2013) que foi de 4,62% dos pacientes que apresentaram ECA. O mesmo autor relacionou os eventos adversos com as potenciais IM, destacando as hemorragias, desordens cardíacas, alterações no nível do SNC, desconfortos respiratórios, resultados semelhantes aos encontrados no estudo.

Tabela 2 – Frequência dos tipos de interações medicamentosas (IM) e dos eventos clínicos adversos (ECA) nos diferentes grupos de pacientes estudados em uma unidade de terapia intensiva (UTI) de um Hospital Universitário. Recife, PE, Brasil, 2014.

Grupos	Total de interações	Tipos de IM		Evento clínico adverso n (%)
		Interações droga-droga n (%)	Interações droga-nutriente n (%)	
PH	17	13 (76,5)	4 (23,5)	4 (23,5)
PN	143	128 (89,5)	15 (10,5)	23 (16,1)
SHN	289	248 (85,8)	41 (14,2)	52 (17,9)

Na Tabela 3 apresenta-se a ocorrência de eventos adversos relacionados às características farmacológicas dos medicamentos envolvidos na IM. Destacaram-se pela maior frequência os seguintes parâmetros de características farmacológicas: número de medicamentos prescritos acima de 10 unidades, drogas com ação no CYP450 e drogas administradas por via parenteral.

Tabela 3 – Percepção da presença do Evento adverso relacionado às características farmacológicas dos medicamentos associados às interações medicamentosas em prescrições de pacientes internados na UTI de um hospital Universitário. Recife, PE, Brasil, 2014.

Eventos adversos	Características farmacológicas						
	P10	CYP	BIT	PQT	DUP	DTI	DPP
Depressão respiratória	1	1	1	0	1	1	0
Hemorragias	1	1	0	0	0	0	1
Hipo/hiperglicemia	1	1	1	0	1	1	0
Sedação excessiva	1	1	0	0	1	0	0
Bradi/taquicardia	1	1	1	1	1	0	0
Dor/SNC	1	1	0	0	1	1	0
Hipo/hipertensão	1	1	1	0	1	1	1
Hipercalemia	1	1	0	0	0	0	1
Neutropenia	1	1	0	0	1	1	0
Alterações hepáticas	1	1	0	0	1	0	0

Legenda: P10 – prescrição de acima de 10 fármacos; CYP – fármaco com ação na CYP450; BIT – fármacos com baixo índice terapêutico; PQT – fármacos que prolongam o intervalo QT (Medida de duração total da atividade elétrica ventricular); DUP – fármacos de uso parenteral; DTI – fármacos dependentes do tempo de infusão; DPP – fármacos com alta afinidade pelas proteínas plasmáticas. 1 – evento adverso presente; 2 – evento adverso ausente.

Fonte: Dados da pesquisa, 2014.

Entre as características dos fármacos prescritos na UTI, destacam-se àqueles com atuação no CYP450, pois o maior percentual era de substrato, indutor ou inibidor desse conjunto de isoenzimas hepáticas. Estes dados corroboram com a literatura, uma vez que os principais fármacos empregados em terapia intensiva são metabolizados pelo CYP450 (MANN, 2006). Os fármacos com essas características são susceptíveis a IM (SPRIET et al., 2009). Além dos fármacos com atuação no CYP450, merecem destaque os fármacos de uso parenteral e dependente de tempo de infusão.

Normalmente a revelação deste evento clínico resultante de uma IM é estudada de forma

isolada e controlada, o que torna mais fácil essa relação entre interação e efeito clínico, porém sem muita utilidade prática na rotina de uma Unidade de alta complexidade. Essa correlação esbarra em uma complexa rede de variáveis: Análise clínica dos pacientes, idade dos mesmos e as características farmacoterapêuticas prescritas, onde se tenta descartar ou justificar determinada consequência clínica resultante de uma interação medicamentosa. A polifarmácia é um dos fatores de risco para o ECA citado em várias investigações o que reforça esse resultado (CARVALHO et al., 2013).

Na tabela 4 observa-se a ocorrência de eventos adversos relacionados às características clínicas dos pacientes envolvidos com a IM. Destacam-se pela maior frequência as seguintes características clínicas: Alto índice de comorbidade de Charlson, tempo de internamento e idade acima dos 60 anos.

Tabela 4 - Percepção da presença do Evento adverso relacionado às características clínicas quando estes associados às interações medicamentosas em prescrições de pacientes internados na UTI de um hospital Universitário. Recife, PE, Brasil, 2014

Eventos adversos	Características clínicas								
	IA	CC	SAP	TI	TP	DE	AG	EC	ET
Depressão respiratória	1	1	1	1	1	1	1	0	0
Hemorragias	1	1	1	1	0	1	0	0	0
Hipo/hiperglicemia	1	1	1	1	1	1	1	0	0
Sedação excessiva	1	1	1	1	0	1	0	1	0
Bradi/taquicardia	0	0	0	1	0	1	0	1	0
Dor/SNC	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hipo/hipertensão	1	1	0	1	0	0	0	0	0
Hipercalemia	1	0	0	1	0	1	0	1	0
Neutropenia	1	1	1	1	0	0	0	1	0
Alterações hepáticas	0	0	0	1	0	0	0	0	1

Legenda: IA – pacientes com idade avançada (acima de 60 anos); CC - Índice de Comorbidade de Charlson; SAP - Índice Simplified Acute Physiologic Score II; TI- Tempo de internamento acima de 10 dias; TP- Tempo de Tromboplastina Parcial Ativa acima de 100 segundos; DE - Distúrbios eletrolíticos; AG - Alteração de glicemia; EC - Elevação de creatinina ou uréia sérica 2x o valor basal; ET - Elevação das transaminases e

bilirrubina 2x ao limite superior. 1 – evento adverso presente; 2 – evento adverso ausente.

Fonte: Dados da pesquisa, 2014.

As principais características farmacológicas e clínicas juntamente com número de drogas prescritas acima de 10 unidades e tempo de internamento acima de 10 dias geraram um perfil de paciente mais susceptível a eventos adversos resultantes de IM potenciais. Tais características convergem para uma significância clínica diante de uma IM potencial. Quanto maior número de características o paciente possuir, maior a perspectiva de apresentar um evento adverso resultante de uma interação.

CONCLUSÕES:

O trabalho mostrou que é possível através das análises das características farmacológicas das drogas prescritas, das características clínicas dos pacientes e dos eventos adversos traçar um perfil de paciente mais susceptível a apresentar eventos clínicos adversos resultantes de potenciais interações medicamentosas.

A atuação do farmacêutico na prevenção ou resolução dos problemas relacionados aos medicamentos, referentes à interação medicamentosa e aos eventos adversos, constitui um serviço clínico primordial na promoção do uso racional de medicamentos.

REFERÊNCIAS:

AL-HAJJE, A.H.; ATOUI, F.; AWADA, S.; RACHIDI, S.; ZEIN, S.; SALAMEH, P.; Drug-related problems identified by clinical pharmacist's students and pharmacist's interventions. **Annales Pharmaceutiques Françaises**, v. 70, n. 3, p. 169-176, 2012.

AMARAL, D.M.D.; PERASSOLO, M.S. Possíveis interações medicamentosas entre os anti-hipertensivos e antidiabéticos em participantes do Grupo HIPERDIA de Parobé, RS (Uma análise teórica). **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 1, p.99-105, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde, Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Resolução Nº 196 de 10 de outubro de 1996: diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Brasília (DF): MS; 1996.

BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMAN, B.C. **Goodman & Gilman: As Bases**

Farmacológicas da Terapêutica. 12ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

BUCSA, C.; FARCAS, A.; CAZACU, I.; LEUCUTA, D.; CADARIU, A.A.; MOGOSAN, C.; BOJITA, M.; How many potential drug-drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients?. **European Journal of Internal Medicine**, v. 24, p. 27-33, 2013.

CACCIA, S.; PASINA, L.; NOBILI, A. How pre-marketing data can be used for predicting the weight of drug interactions in clinical practice. **European Journal of Internal Medicine**, v. 24, p. 217-221, 2013.

CARVALHO M.F.; SILVA, L.D.; FERREIRA C.; SILVA, B.N.; GATTO, F.S. Fatores de risco para interações medicamentosas: Uma revisão da produção científica. **Arquivo de Ciências da Saúde**. v. 20, n. 4, p. 123-27, 2013.

CASCORBI, I. Drug interactions-principles, examples and clinical consequences. **Deutsches Arzteblatt International**, v. 109, p.546-555; quiz 556, 2012.

CEDRAZ, K.N.; JUNIOR, M.C.S. 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. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 12, n. 2, p. 1-7, 2014.

CHARLSON, M.E.; POMPEI, P.; ALES, K.L.; MACKENZIE, C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **Journal of Chronic Diseases**, v.40, n.5, p. 373-383, 1987.

CHARLSON, M.E.; SZATROWSKI, T.P.; PETERSON, J.; GOLD, J. Validation of a combined comorbidity index. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 47, n.11, p. 1245-1251, 1994.

FORSTER, A.J.; KYEREMANTENG, K.; HOOPER, J.; SHOJANIA, K.G.; WALRAVEN, C.V. The impact of adverse events in the intensive care unit on hospital mortality and length of stay. **BMC Health Services Research**, v.8, n.1, p. 259, 2008.

GRASSBY, P.F. Adverse drug interactions. **Pract Nurse**, v.40, p.32-35, 2010.

LE GALL, J.R.; LEMESHOW, S.; SAULNIER, F.A. A new simplified acute physiologic score (SAPS II)

based on European/North American multicenter study. **Journal of the American Medical Association**, v. 270, n.24, p. 2957-2963, 1993.

MANN, H.J. Drug-Associated disease: cytochrome P450 interactions. **Critical care clinics**, v.22, p.329-345, 2006.

MARQUITO, A.B.; FERNANDES, N.M.S.; COLUGNATI, F.A.B.; PAULA, R.B. Interações medicamentosas potenciais em pacientes com doença renal crônica. **Revista Brasileira de Nefrologia**, v. 36, n. 1, p. 26-34, 2014.

MICROMEDEX, T. Instructorguide: healthcare series. Greenwood Village/ Thomson Health care, 2008. Disponível em: <http://www.micromedex.com/support/training/instructor/Healthcare_Series_Instructor_Guide.pdf>. Acesso em: 28 nov.2014.

MONTEIRO, S.C.M.; BELFORT, I.K.P.; SOUSA, W.R.; BARROS, C.S.; CAMPOS, K.V.S. Estudo de potenciais interações medicamentosas em pacientes hipertensos. **Infarma Ciências Farmacêuticas**, v. 26, n. 1, p. 117-125, 2015.

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**, v. 11, n. 4, p. 462-466, 2013.

OLIVEIRA, A.B.F.; DIAS, M.O.; MELLO, M.M.; ARAÚJO, S.; DRAGOSAVAC, D.; NUCCI, A. Fatores associados à maior mortalidade e tempo de internação prolongado em uma unidade de terapia intensiva de adultos. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v.22, n.3, p. 250-256, 2010.

PIRMOHAMED, M. Drug-drug interactions and adverse drug reactions: separating the wheat from the chaff. **Wien KlinWochenschr**, v.122, n.3-4, p. 62-64, 2010.

REIS, A.M.M. **Fatores associados às interações medicamentosas potenciais e aos eventos adversos a medicamentos em uma unidade de terapia intensiva** Tese (Doutorado), Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2009.

SPRIET, I.; MEERSSEMAN, W.; HOON, J.; WINCKELMANN, S.V.; WILMER, A.; WILLEMS, L. Mini-series: II. Clinical aspects. Clinically relevant CYP450-mediated drug interactions in the ICU. **Intensive Care Medicine**, v.35, n.4, p. 603-612, 2009.

VIEIRA, M.; HUANG, S. Botanical-drug interactions: a scientific perspective. **Planta Medica**, v. 78, p. 1400-1415, 2012.

