

Análise de Interações Medicamentosas Identificadas em Prescrições da UTI Neonatal da ICU-HGU

Drug Interactions on the Neonatal Prescription at ICU-HGU

Kelly Cristina Batista de Queiroz^a; Maria de Fátima da Silva Nascimento^a; Vander Fernandes^a; Fábio André Miotto^{a*}

^aUniversidade de Cuiabá, Curso de Farmácia, MT, Brasil

*E-mail: miottoaf@hotmail.com

Recebido: 25 de janeiro de 2014; Aceito: 12 de maio de 2014

Resumo

A prescrição de dois ou mais medicamentos é prática extremamente comum, sejam eles simultânea ou sequencialmente administrados. Da mesma forma, interações podem ocorrer entre fármacos e outras substâncias químicas presentes no ambiente. O objetivo deste estudo foi descrever a prevalência de interações medicamentosas potenciais entre os fármacos prescritos da UTI Neonatal de um hospital escola, além de relatar as características dessas interações e relacionar a ocorrência dos fármacos que tiveram maior número de interações. A pesquisa foi realizada por meio da análise das prescrições médicas da Unidade de Terapia Intensiva - UTI Neonatal, no período de abril a junho de 2012. Foram analisados 41 prontuários de pacientes, totalizando 119 prescrições. Sessenta e uma ocorrências (51%) apresentaram interações medicamentosas e 58 (49%) não apresentaram. Os casos foram classificados quanto à gravidade: grave, risco a ser avaliado, risco moderado, sem risco e interação benéfica, e quanto ao mecanismo de interação: farmacocinético e farmacodinâmico. Conclui-se que é necessário uma integração entre o farmacêutico e a equipe multiprofissional de saúde, pois sua presença é imprescindível para minimizar os erros frequentes em prescrições. O perfil predominante das interações encontradas neste estudo foram as de risco a ser avaliado e o mecanismo de interação farmacodinâmico.

Palavras-chave: Farmácia. Prescrições. Uso de Medicamentos.

Abstract

The prescription of two or more drugs is an extremely common practice, whether administered simultaneously or sequentially. Likewise, interactions can occur between drugs and other chemicals present in the environment. The aim of this study was to describe the prevalence of potential drug interactions between drugs prescribed in Neonatal ICU in a university hospital, in addition to reporting the characteristics of these interactions and to relate the occurrence of drugs with greater number of interactions. The survey was conducted through the analysis of medical prescriptions of the Intensive Care Unit - NICU in the period April-June 2012. Forty-one patient charts were analyzed, totaling 119 prescriptions. Sixty-one occurrences (51%) had drug interactions and 58 (49%) presented no interactions. The cases were classified according to severity: severe risk to be assessed, moderate risk, risk-free and beneficial interaction. With respect to the mechanism of interaction, it was classified as pharmacokinetic and pharmacodynamic. We concluded that the pharmacist should be integrated to the multidisciplinary health care team, as its presence is essential to minimize the frequent errors in prescriptions. The predominant profile of the interactions found in this study was the risk to be assessed and the pharmacodynamic interaction mechanism.

Keywords: Pharmacy. Prescriptions. Drug Utilization.

1 Introdução

Ter acesso à assistência médica e a medicamentos não implica, necessariamente, em melhores condições de saúde ou qualidade de vida, pois os maus hábitos prescritivos, as falhas na dispensação e a automedicação inadequada podem levar a tratamentos ineficazes e pouco seguros. No entanto, é evidente que a possibilidade de receber o tratamento adequado, conforme e quando necessário, reduz a incidência de agravos à saúde, bem como a mortalidade para muitas doenças. Muitos dos problemas relacionados aos medicamentos são causados por interações medicamentosas¹.

A prescrição de dois ou mais medicamentos é prática extremamente comum, sejam eles simultânea ou sequencialmente administrados. Da mesma forma, interações podem ocorrer entre fármacos e outras substâncias

químicas presentes no ambiente. Como decorrência de múltiplas exposições, duas alternativas podem acontecer: indiferentismo farmacológico, quando cada uma das substâncias associadas age independentemente das demais; e interação farmacológica, quando um fármaco interfere com outros, alterando o efeito esperado. Se a alteração apresentada for qualitativa, a resposta farmacológica é completamente diversa dos efeitos habituais do medicamento, se quantitativa, o efeito próprio do fármaco pode aumentar (sinergia), diminuir (antagonismo parcial) ou cessar (antagonismo total e antidotismo)².

O número de estudos de utilização de medicamentos em crianças tem sido relativamente pequeno, quando comparado com os realizados em outras populações^{3,4}. As crianças apresentam características farmacocinéticas e farmacodinâmicas que se modificam ao longo do seu

desenvolvimento, tornando-as especialmente vulneráveis quanto à utilização de medicamentos⁵. As raras exceções podem ser encontradas em oncologia pediátrica e no âmbito da imunização ativa. Entretanto, paradoxalmente, a legislação que dificulta a execução de ensaios clínicos em crianças não tem o poder para restringir ou normatizar a utilização dos medicamentos em pediatria. Apenas na fase IV (pós-comercialização), os medicamentos passam a ser usados em crianças, de forma empírica e, muitas vezes, questionável^{5,6}.

Crescente atenção tem sido direcionada para as interações medicamentosas, nos últimos anos, principalmente, no meio hospitalar. Muitos programas informatizados têm sido desenvolvidos e apontados na literatura como importante ferramenta na revisão de prescrições médicas. Estes, quando utilizados em hospitais, têm demonstrado resultados satisfatórios, visto que se mostram capazes de reduzir as interações medicamentosas. Alguns autores relatam, como vantagens, agilidade na análise das prescrições, redução de erro de medicação, tempo de internação e gastos⁷.

É importante lembrar que existem interações medicamentosas benéficas ou desejáveis, que têm por objetivo tratar doenças concomitantes, reduzir efeitos adversos, prolongar a duração do efeito, impedir ou retardar o surgimento de resistência bacteriana, aumentar a adesão ao tratamento, incrementar a eficácia ou permitir a redução de dose⁸.

O monitoramento das prescrições de Unidade de Terapia Intensiva - UTI é muito importante diante da grande quantidade de medicamentos prescritos nessa unidade, sendo que as complicações relacionadas ao uso de medicações são o tipo de evento adverso mais comum na internação, representando 3 a 5% das Reações Adversas a Medicamentos - RAM, que podem ser prevenidas em hospitais⁹.

Este estudo teve por objetivo descrever a prevalência de interações medicamentosas potenciais entre fármacos prescritos aos pacientes da UTI Neonatal de um hospital-escola. Secundariamente, classificá-las de acordo com sua potencial gravidade e mecanismo de ocorrência.

2 Material e Métodos

Trata-se de um estudo transversal e descritivo, desenvolvido em um Hospital-Escola do Estado de Mato Grosso, com atendimento particular, convênio e Sistema Único de Saúde - SUS. O Hospital Geral Universitário oferece 173 leitos, nas diversas áreas de atendimento à saúde: Clínica Cirúrgica, Clínica Médica, Convênios/Particular, Ginecologia/Obstetrícia, Pediatria Cirúrgica, Pediatria Clínica, UTI Clínica, UTI Adulto, UTI coronária, UTI-Neonatal.

A pesquisa foi realizada por meio de análises das prescrições médicas diárias da UTI Neonatal, no período de abril a junho de 2012. Os dados foram coletados dos prontuários dos pacientes no Módulo Arquivo Médico – SAME e o cruzamento das interações foi realizado com informações disponíveis nos bancos de dados DRUGS¹⁰, complementado com a literatura consultada. Foram analisadas

prescrições hospitalares de 41 pacientes, totalizando 119 prescrições, sendo todos atendidos pelo convênio SUS.

Durante a análise das 119 prescrições da UTI Neonatal, os medicamentos foram divididos em duas classes: medicamentos usados para o tratamento e medicamentos usados para cuidados preventivos. Todos os medicamentos de uma mesma prescrição foram cruzados entre si, em busca de possíveis interações medicamentosas.

As interações medicamentosas foram classificadas de acordo com sua gravidade e seu perfil farmacocinético e farmacodinâmico.

Quanto à gravidade, as interações foram classificadas em:

- Grave, quando apresentam ameaça à vida e requerem intervenção médica imediata;
- Moderada, quando piora o quadro clínico do paciente e há necessidade de alteração na terapia medicamentosa¹¹;
- Risco a ser avaliado, quando há interação medicamentosa, mas os benefícios são maiores que os riscos;
- Sem risco, quando não há risco para o uso associado desses medicamentos¹²; e
- Benéfica, quando a associação potencializa a ação de um dos fármacos.

Quanto ao mecanismo de ocorrência, as interações foram classificadas em farmacocinéticas, quando apresentavam afetados os processos de absorção, distribuição, metabolização ou excreção dos medicamentos, ou em farmacodinâmicas, quando os efeitos de um medicamento se alteravam em decorrência da presença de outra substância farmacologicamente ativa¹³.

Foram excluídas as drogas que, nas prescrições manuais, não puderam ser reconhecidas por ilegibilidade, os suplementos nutricionais, os componentes hidro-eletrólíticos e insulina.

3 Resultados e Discussão

Foram analisados 41 prontuários, dos quais 19 não apresentaram interação medicamentosa. O total de prescrições analisadas foi de 119, dentre os quais 61 (51,26%) apresentaram interações medicamentosas e 58 (48,73%) não apresentaram interações. Nas 119 prescrições, foram prescritos 43 medicamentos.

Houve uma média de 3,16 fármacos por prescrição. Dos medicamentos usados nos cuidados preventivos, a Piridoxina foi o mais prescrito, com 36,13% (43) das prescrições, seguido por Bromoprida com 32,77% (39) e Cloridrato de Ranitidina com 12,6% (15).

Dos medicamentos usados para o tratamento, Ampicilina esteve presente em 30,25% das prescrições (36), Gentamicina 26,89% (32) e Amicacina 15,12% (18).

Foram encontradas 170 interações, que ocorreram em 51,26% (61) das prescrições analisadas, com uma média de 2,78 interação/ficha.

As interações encontradas estão demonstradas no Quadro 1.

Quadro 1: Interações Medicamentosas encontradas nas Prescrições Analisadas

Interação Medicamentosa Potencial			n (%)	Gravidade	Risco potencial	Mecanismo de interação
Vancomicina	+	Amicacina	8 (4,7%)	Grave	Elevada taxa de nefrotoxicidade em pacientes	FD
Fenobarbital	+	Midazolam	3 (1,76%)	Grave	Efeito depressor respiratório aumentado	FD
Amicacina	+	Furosemida	3 (1,76%)	Grave	Resulta em ototoxicidade e nefrotoxicidade	FD
Cloreto de Potássio	+	Espironolactona	2 (1,17%)	Grave	Pode haver a hipercalemia que ameaça a vida	FD
Fenobarbital	+	Fentanila	2 (1,17%)	Grave	Aumento dos efeitos depressores centrais	FD
Lorazepam	+	Fenobarbital	1 (0,58%)	Grave	Efeito depressor central aumentado	FD
Vancomicina	+	Furosemida	1 (0,58%)	Grave	Resulta em ototoxicidade e nefrotoxicidade	FD
Vancomicina	+	Gentamicina	1 (0,58%)	Grave	Elevada taxa de nefrotoxicidade em pacientes em uso destes medicamentos	FD
Furosemida	+	Gentamicina	1 (0,58%)	Grave	Resulta em ototoxicidade e nefrotoxicidade	FD
Piridoxina	+	Fenobarbital	5 (2,94%)	Moderado	Redução dos níveis plasmáticos do fenobarbital ou da fenitoína	FC
Midazolam	+	Ranitidina	3 (1,76%)	Moderado	Aumento do risco da depressão central	FD
Furosemida	+	Ceftriaxona	3 (1,76%)	Moderado	Dados limitados chamam a atenção com relação ao potencial da furosemida para aumentar a nefrotoxicidade das cefalosporinas	FD
Furosemida	+	Hidrocortisona	2 (1,17%)	Moderado	Risco de hipocalcemia	FC
Hidrocortisona	+	Fenobarbital	1 (0,58%)	Moderado	↓ efeito terapêutico dos corticosteroides	FD
Gentamicina	+	Ampicilina	33 (19,41%)	Risco a ser avaliado	Há efeitos sinérgico entre os medicamentos, mas a ampicilina pode inativar aminoglicosídeos	FD
Oxaciclina	+	Amicacina	7 (4,11%)	Risco a ser avaliado	Pode ocorrer redução da eficácia do aminoglicosídeo tanto in vitro quanto in vivo	FD
Ampicilina	+	Amicacina	5 (2,94%)	Risco a ser avaliado	Há efeitos sinérgico entre os medicamentos, mas a ampicilina pode inativar aminoglicosídeos	FD
Midazolam	+	Fentanil	5 (2,95%)	Risco a ser avaliado	Efeito depressor respiratório aumentado e hipotensão arterial	FD
Furosemida	+	Fenoterol	4 (2,35%)	Risco a ser avaliado	Pode haver efeito aditivo relacionado à redução do potássio sérico	FC
Furosemida	+	Dipirona	3 (1,76%)	Risco a ser avaliado	Diminuição do efeito hipotensor e diurético	FD
Hidroclorotiazida	+	Fenoterol	1 (0,58%)	Risco a ser avaliado	Pode haver efeito aditivo relacionado à redução do potássio sérico	FC
Dipirona	+	Hidroclorotiazida	1 (0,58%)	Risco a ser avaliado	Pode resultar em redução do efeito diurético e anti-hipertensivo da hidroclorotiazida	FC
Furosemida	+	Dexametasona	1 (0,58%)	Risco a ser avaliado	Risco de hipocalcemia	FC
Anfotericina B	+	Furosemida	1 (0,58%)	Risco a ser avaliado	O uso concomitante de anfotericina B e diuréticos espoliadores de potássio resulta em maior risco em hipocalcemia	FC
Ciprofloxacino	+	Furosemida	1 (0,58%)	Risco a ser avaliado	Pode haver aumento dos efeitos do ciprofloxacino	FC
Anfotericina B	+	Hidroclorotiazida	1 (0,58%)	Risco a ser avaliado	O uso concomitante de anfotericina B e diuréticos espoliadores de potássio resulta em maior risco em hipocalcemia	FC
Gentamicina	+	Oxaciclina	1 (0,58%)	Risco a ser avaliado	Penicilinas parenterais podem inativar aminoglicosídeos	FD
Neomicina	+	Amicacina	1 (0,58%)	Risco a ser avaliado	Risco aumentado de nefro e ototoxicidade	FD
Gentamicina	+	Neomicina	1 (0,58%)	Risco a ser avaliado	Risco aumentado de nefro e ototoxicidade	FD
Furosemida	+	Ranitidina	3 (1,76%)	Sem risco	Pode ocorrer pequeno aumento da concentração plasmática da furosemida	FC
Sulfato Ferroso	+	Vitamina C	2 (1,17%)	Benéfica	A Vitamina C aumenta a absorção do Sulfato Ferroso	FC

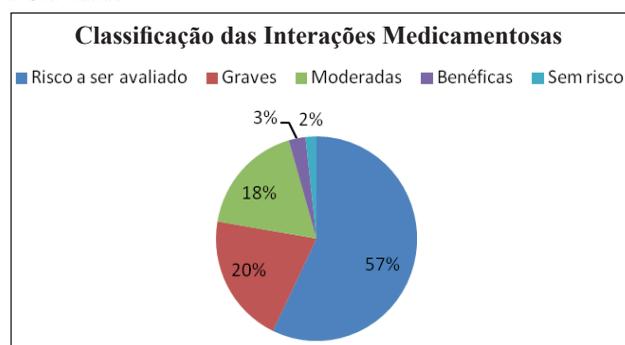
Legenda: FD: Farmacodinâmico FC: Farmacocinético

O fármaco que possui maior interação medicamentosa com outros fármacos é a Furosemida, interagindo com 10 fármacos, seguido pela Amicacina com 5 e a Gentamicina interagindo com 4 fármacos.

O mecanismo de interação farmacodinâmico foi o mais frequente, presente em 77,58% das interações e o farmacocinético em 22,42% das interações.

As interações consideradas com risco a ser avaliado representaram a maioria dos casos, com 57% (64), sendo representadas principalmente pelas interações gentamicina/amicacina, oxaciclina/amicacina e ampicilina/amicacina. As interações graves corresponderam a 20% (23) e a principal interação foi vancomicina/amicacina. As interações moderadas representaram 18% (20), sendo as mais frequentes midazolam/fentanil e piridoxina/fenobarbital. As interações benéficas representaram 3% (3) das interações encontradas, sendo exclusivamente por vitamina com sulfato ferroso e as sem risco ao paciente 2% (2).

Gráfico 1: Classificação das Interações Medicamentosas quanto à Gravidade



Apesar de as interações medicamentosas serem, na atualidade, um dos temas mais importantes da farmacologia para a prática clínica dos profissionais da saúde, a frequência das interações clinicamente importantes é pouco descrita na literatura¹⁴. A incidência das alterações medicamentosas oscila de 3% a 5% nos pacientes que recebem poucos medicamentos e de até 20% nos pacientes que recebem de 10 a 20 drogas¹⁵.

Este estudo descreveu uma média de aproximadamente 2,78 interações medicamentosas por prescrição analisada. O perfil das interações caracteriza-se por possuir mecanismo farmacodinâmico e gravidade de risco a ser avaliado. A interação farmacodinâmica causa modificação do efeito bioquímico ou fisiológico do medicamento. Geralmente ocorre no local de ação dos medicamentos (receptores farmacológicos), ou através de mecanismos bioquímicos específicos, sendo capaz de causar efeitos semelhantes (sinergismo) ou opostos (antagonismo)¹⁶.

Dos 43 medicamentos prescritos, a Furosemida foi o medicamento que apresentou maior número de interação, interagindo com 10 fármacos. Estando presente em 22 das

61 prescrições que possuíam interação medicamentosa, sua interação mais grave foi com os antibióticos vancomicina, amicacina e gentamicina, cuja associação pode resultar em ototoxicidade e nefrotoxicidade.

Observou-se que as principais interações medicamentosas com risco a ser avaliado pertencem à classe dos antibióticos, podendo a associação inativar um dos fármacos ou levar a um quadro de nefrotoxicidade. É importante ressaltar que o uso desses medicamentos deve ser feito de forma cautelosa, para não contribuir para a resistência bacteriana. Dentre as principais interações medicamentosas de risco a ser avaliado, observou-se a presença da Amicacina em todas as associações. A Amicacina é um antibiótico que interfere na síntese de proteínas bacterianas, portanto trata-se de um medicamento que se faz necessário avaliar os riscos e benefícios.

A única interação benéfica observada foi entre a Vitamina C com o Sulfato Ferroso, uma vez que essa associação favorece a absorção do ferro.

Todos os pacientes foram atendidos através do convênio SUS, o que impossibilitou a investigação quanto a diferença de atendimento entre pacientes particulares e pacientes que utilizaram o convênio.

Estudos prévios já descreveram a prevalência de interações medicamentosas potenciais em prescrições de outros grupos de pacientes. Rossignoli *et al.*¹³, ao estudarem prescrições de uma Unidade de Terapia Intensiva, descreveram uma prevalência de 53,0%. Meiners *et al.*¹⁷, em pacientes pediátricos hospitalizados, detectaram interações em 38,9% das prescrições. Em prescrições ambulatoriais, Doubova *et al.*¹⁸ observaram uma prevalência de 78,8%, enquanto Janchawee *et al.*¹⁹ de 27,9%, sendo a maior prevalência entre os pacientes do departamento de Psiquiatria.

Segundo Nielsen²⁰ e Hammes *et al.*⁹, as interações medicamentosas prevalentes na unidade, sejam elas moderadas ou graves, podem ser controladas por outros meios que não a suspensão da combinação, mas com ajuste de doses e monitoramento de possíveis efeitos adversos, ou seja, uma avaliação individualizada de risco e benefício. Nesse contexto, pode-se destacar a contribuição do farmacêutico clínico da Unidade de Terapia Intensiva junto à equipe multiprofissional^{21,22}, já que estudos recentes mostram que as intervenções farmacêuticas junto aos médicos na Unidade de Terapia Intensiva representaram diminuição de 66% dos eventos adversos evitáveis²².

4 Conclusão

Um bom atendimento ao paciente não se baseia apenas no diagnóstico correto, mas também em uma terapêutica adequada. O reconhecimento de interações medicamentosas possibilita evitar situações de insucesso terapêutico ou minimizar o aparecimento de toxicidade medicamentosa, pelo ajuste do esquema posológico ou pelo uso de fármacos alternativos. Conhecer a natureza, o risco e a gravidade potencial de se associar um medicamento a outro pode

ser viável na prescrição, dispensação e administração dos medicamentos. É necessário que o farmacêutico esteja integrado à equipe multiprofissional de saúde, pois sua presença é imprescindível para minimizar os erros frequentes em prescrições, fornecendo informações sobre os medicamentos aos demais profissionais de saúde, garantindo, assim, uma melhora na qualidade ao atendimento do paciente.

O perfil predominante das interações encontradas neste estudo foram as de risco a ser avaliado e mecanismo de interação farmacodinâmico. Observou-se que as principais interações medicamentosas com risco a ser avaliado pertencem à classe dos antibióticos, podendo a associação inativar um dos fármacos ou levar a um quadro de nefrotoxicidade.

O uso de um sistema informatizado poderá contribuir para diminuir consideravelmente as interações medicamentosas em prescrições. Portanto, para minimizar as interações, este estudo sugere que seja evitada a prescrição manual, pois esta pode ocasionar má interpretação e, conseqüentemente, erros na dispensação e administração do medicamento.

Referências

- Dourado Arrais PS, Barreto ML, Coelho HLL. Aspectos dos processos de prescrição e dispensação de medicamentos na percepção do paciente: estudo de base populacional em Fortaleza, Ceará, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2007;23(4):927-37.
- Osório-de-Castro CGS, Teixeira CC. Interações medicamentosas. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p.67-72.
- Soumerai SB, Degnan DR. Drug prescribing in pediatrics: challenges for quality improvement. *Pediatrics* 1990;86:782-4.
- Bonati M. Epidemiologic evaluations of drug use in children. *J Clin Pharmacol* 1994;34:300-5.
- Udkow G. Pediatric clinical pharmacology. A practical review. *Am J Dis Child* 1978;132:1025-32.
- Rane A. Drug disposition and actions in infants and children. In: Yaffe SJ, Aranda JV. *Pediatric pharmacology: therapeutic principles in practice*. Philadelphia: WB Saunders; 1992.
- Codina C, Corominas N, Roca M, Tuset M, Cacho Y, Soy D, *et al*. Comparative study of an expert system application in the prescription of medications. *Med Clin (Barc)* 1997;109(14):538-41.
- Sehn R. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. *Rev Esc Enf USP* 2001;35(1):28-34.
- Hammes JA, Hammes JA, Pfuetzenreiter F, Silveira F, Koenig A, Westphal GA. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. *Rev Bras Terapia Intensiva* 2008;20(4):349-54.
- Drug Information Online. Drugs.com Interactions Checker. 2013. [acesso em 10 nov 2013]. Disponível em <http://www.drugs.com/drugs-interactions>.
- Midromedex healthcare series: interactions. 2007. [acesso em 10 out 2013]. Disponível em https://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/PFDefaultActionId/pf.LoginAction/ssl/true?login.password_index_0=v87o9b42e7&login.username_index_0=C7A0P7E7S&ND_CPR=Login.
- Porto CC. *Interação medicamentosa*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
- Rosignoli PS, Guarido CF, Cestari IM. Ocorrência de interações medicamentosas em Unidade de Terapia Intensiva: avaliação de prescrições médicas. *Rev Bras Farm* 2006;87(4):104-7.
- Secoli SR. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. *Rev Esc Enf USP* 2001;35(1):28-34.
- Knobel E. *Condutas no paciente grave*. São Paulo: Atheneu; 1994.
- Hansten PD, Horn J. *Drug interactions monographs*. Vancouver: Applied Therapeutics; 1996.
- Meiners MMMA, Bergsten-Mendes G. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? *Rev Ass Med Brasil* 2001;47(4):332-7.
- Doubova SVD, Reyes-Morales H, Torres-Arreola LP, Suárez-Ortega M. Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. *BMC Health Serv Res* 2007;7:147.
- Janchawee B, Wongpoowarak W, Owatranporn T, Chongsuvivatwong V. Pharmacoepidemiologic study of potential drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand. *J Clin Pharm Ther* 2005;30:13-20.
- Nielsen EW, Dybwik K. Drug interactions in an intensive care unit. *Tidsskr Nor Laegefore* 2004;124(22):2907-8.
- Santos GAA. Gestão de farmácia hospitalar. Resolução 300. 2009. [acesso em 25 abr. 2013]. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/300.pdf>.
- Almeida SM, Gama CS, Akamine N. Prevalência e classificação de interações entre medicamentos dispensados para pacientes em terapia intensiva. *Einstein* 2007;5(4):347-51.

