



CENTRO DE ESTUDOS SUPERIORES DE ITAITUBA - LTDA

FACULDADE DE ITAITUBA - FAI

CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

CÁSSIO MOURA DE SOUSA

MARLY SOUSA DE ASSIS

NATANAEL SILVA DE ALMEIDA

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NO USO DAS
CEFALOSPORINAS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA
ADULTO: uma revisão de literatura**

Itaituba - PA

2021

CÁSSIO MOURA DE SOUSA
MARLY SOUSA DE ASSIS
NATANAEL SILVA DE ALMEIDA

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NO USO DAS
CEFALOSPORINAS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA
ADULTO: uma revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de
Itaituba para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. Esp. Marcelia Jovelina Ferreira Walfredo

Itaituba - PA
2021

SOUSA, Cássio Moura de; ASSIS, Marly Sousa de; ALMEIDA, Natanael Silva de

Interações medicamentosas no uso das cefalosporinas em unidades de terapia intensiva
adulto: uma revisão de literatura /

Cássio Moura de Sousa; Marly Sousa de Assis; Natanael Silva de Almeida. Itaituba: FAI, 2021

55 f. : il.

Orientadora: Marcelia Jovelina Ferreira Walfredo

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Faculdade de Itaituba, 2021.

1. Interação medicamentosa em UTI. 2. Intervenções farmacêuticas em UTI. I. WOLFREDO, Marcelia Jovelina Ferreira. II. Faculdade de Itaituba. Itaituba, BR – PA, 2021.

CÁSSIO MOURA DE SOUSA
MARLY SOUSA DE ASSIS
NATANAEL SILVA DE ALMEIDA

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NO USO DAS
CEFALOSPORINAS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA
ADULTO: uma revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de
Itaituba para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. Esp. Marcelia Jovelina Ferreira Walfredo

BANCA EXAMINADORA

Presidente: _____ Nota: _____
Prof. Nome, titulação.

Avaliador: _____ Nota: _____
Prof. Nome, titulação.

Avaliador: _____ Nota: _____
Prof. Nome, titulação.

Resultado: _____ Média: _____

Data: _____ de julho de 2021

A todos os nossos familiares, em especial, as enfermeiras Cássia Moura e Elizangela Almeida pelos exemplares e inspirador exercício de uma profissional na área da saúde. A eles, dedicamos essa conquista como gratidão.

AGRADECIMENTOS

A minha família, **Francisco Rodrigues** (pai), **Maria Girlene** (mãe) e (irmãos) **Cássia Moura** e **Carlos Moura** pelo incentivo e apoio em todas as etapas da minha. Obrigado por tudo. A enfermeira **Getuliana Melo** pelo incentivo no início e em grande parte da jornada. Aos meus parceiros de graduação que me apoiam e me inspiram a trilhar os mais sábios caminhos **Marly Sousa** e **Natanael Almeida**.

A Deus em primeiro lugar, **Daniel Pereira** meu (Pai), **Antônia de Sousa** minha (mãe), meus filhos **Guilherme Assis de Araújo**, **Gabriel Assis de Araújo** e **Gabrielle Assis de Araújo**. Meus dois amigos de Faculdade muito especial, **Cássio Moura** e **Natanael Almeida** e três Farmacêuticos que me ajudaram muito na minha trajetória até aqui, Dra. **Marisnar Silva** Dra. **Carmem Lúcia** e Dr. **Newton Eduardo**.

Primeiramente agradeço a Deus, pois, sem ele eu não sou nada, agradeço **Nezeildes Almeida** minha (mãe), **Manoel** meu (pai), **Gustavo** e **Laís** meus (filhos). Não deixando de agradecer a **Cassio Moura** e **Marly Sousa**, meus companheiros durante a jornada dessa graduação.

Os nossos mútuos e sinceros agradecimentos a professora, especialista e orientadora especialista, **Marcelia Walfredo**, pela instrução, conhecimentos técnicos, direcionamento, paciência, amizade, por confiar em nossa equipe nesta etapa primordial de nossas vidas, e, principalmente, por estar sempre presente do o início ao final de nossa formação acadêmica.

A **Faculdade de Itaituba** pela contribuição em nossa formação acadêmica.

“Muito obrigado”

Só a dose faz o veneno
“Paracelso”

RESUMO

A interação medicamentosa é apresentada na literatura como o evento clínico em que um fármaco pode ter seu efeito alterado na presença de outro, na qual, esse evento é a razão habitual de efeitos adversos, visto que, aumenta ou diminui efeito terapêutico benéfico ou tóxico. O aumento da exposição da população a agentes farmacológicos tem sido observado nos últimos anos, a multiplicidades e diversas formas em que são apresentados fizeram com que os fármacos se tornarem atualmente aplicados em larga escala e a Unidade de Terapia Intensiva Adulto, ao ser a parte do hospital responsável pelo tratamento complexo de pacientes, e muitas vezes, tratados com antibioticoterapia. As cefalosporinas apresentam características determinantes para o tratamento de pacientes nesses níveis de complexidade. O estudo tem como objetivo geral caracterizar as interações medicamentosas no uso das cefalosporina nas Unidades de Terapia Intensiva Adulto quanto a frequência estatística, origem, gravidade e efeito em trabalhos publicados. O estudo tem como metodologia a revisão de literatura com caráter exploratório e abordagem do tipo qualitativa. Com busca nas bases eletrônicas de dados científicas para selecionar estudos para organizar os resultados e a discussão do trabalho, sendo que, nove estudos fizeram parte da estruturação desse tópico. Cefepime com furosemida foi a interação medicamentosa mais frequente observadas nos estudos selecionados, trata-se de um evento de origem farmacodinâmica sinérgica, de gravidade moderada, de efeito nefrotóxico para o paciente. O cefepime foi o fármaco mais frequente nas prescrições médicas, logo, as Unidades de Terapia Intensiva Adulto são especificadas como um local que é comum a prática de muitos fármacos por prescrição devido as condições clínicas dos internados. Os estudos contextualizam que o processo até o desenvolver de uma interação é determinante, o melhor controle inicia pela importância clínica, seja ela pela gravidade ou pelos mecanismos envolvidos. Para tanto, conclui-se que o estudo contribui nas análises de estudos que contemplam o tema sendo direcionado as cefalosporinas, classe de medicamento bastante utilizada em pacientes internados, sendo que, a análise caracterizando seu uso em possíveis interações medicamentosas é resolutivo na farmacoterapia de antibióticos.

Palavras-chave: Cefalosporinas. Interações medicamentosas. Unidade de Terapia Intensiva.

ABSTRACT

Drug interaction is presented in the literature as the clinical event in which a drug may have its effect changed in the presence of another, in which this event is the usual reason for adverse effects, since it increases or decreases a beneficial therapeutic effect or toxic. The increased exposure of the population to pharmacological agents has been observed in recent years, the multiplicities and various forms in which they are presented have made the drugs currently applied on a large scale and the Adult Intensive Care Unit to be the part of the hospital responsible for the complex treatment of patients, and are often treated with antibiotic therapy. Cephalosporins have determinant characteristics for the treatment of patients at these levels of complexity. The study has as general objective to characterize the drug interactions in the use of cephalosporins in Adult Intensive Care Units regarding the statistical frequency, origin, severity and effect in published works. The study has as methodology the literature review with an exploratory character and a qualitative approach. Searching in electronic scientific databases to select studies to organize the results and discussion of the work, nine studies were part of the structuring of this topic. Cefepime with furosemide was the most frequent drug interaction observed in the selected studies, it is an event of synergistic pharmacodynamic origin, of moderate severity, with a nephrotoxic effect for the patient. Cefepime was the most frequent drug in medical prescriptions, so the Adult Intensive Care Unit are specified as a place where many prescription drugs are commonly practiced due to the clinical conditions of the hospitalized patients. The studies contextualize that the process until the development of an interaction is decisive, the best control starts with the clinical importance, whether due to its severity or the mechanisms involved. Therefore, it is concluded that the study contributes to the analysis of studies that address the topic being directed to cephalosporins, a class of drug widely used in hospitalized patients, and the analysis characterizing its use in possible drug interactions is decisive in the pharmacotherapy of antibiotics.

Keywords: Cephalosporins. Drug interactions. Intensive care unit.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Classificação das interações. Fonte: adaptado de (OSTERHOUDT, PENNING, 2012; ARAUJO, 2016). 16

Figura 2 - Esquema de seleção dos artigos. Fonte: elaborado pelos autores.....39

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação das cefalosporina por gerações

Quadro 2 – Parâmetros farmacocinéticos médios de algumas cefalosporinas

Quadro 3 – Agrupamento dos trabalhos selecionados quanto ao tipo de estudo, título e ano de publicação

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Frequência estatística observadas nas interações medicamentosas no uso das cefalosporinas nas UTIs. Fonte: adaptado dos autores Nobrega, Batista e Ribeiro (2012); Cedraz e Junior (2014); Neves e Colet (2015); Sá e Carvalho (2018).....42

Gráfico 2 - Frequência estatísticas da cefalosporina mais utilizadas encontradas nos estudos. Fonte: adaptados dos autores Neves e Colet (2015); Alvin et al. (2015); Nobrega, Batista e Ribeiro (2012); Sousa, Baroni e Roese (2017). 45

LISTA DE SIGLAS

Citocromo P450 (CYP450)

Comissão de Controle de Infecções Hospitalares (CCIH)

Interação Medicamentosa (IM)

Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (*Lilacs*),

Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico (RedIB)

Scientific Electronic Library Online (Scielo)

Potencial de Hidrogênio (pH)

Unidade de terapia intensiva (UTI)

Unidade de Terapia Intensiva Adulto (UTI-A)

World Health Organization (WHO)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
2.1 Classificações das interações	16
2.1.1 Interações farmacêuticas	17
2.1.2 Interações farmacocinéticas.....	17
2.1.3 Interações farmacodinâmicas.....	21
2.1.4 Consequências resultantes de interações.....	22
2.2 Unidades de terapia intensiva.....	23
2.3 As cefalosporinas e sua utilização nas Unidades de terapia intensiva	25
2.4 Manejo e prevenção das interações medicamentosas	30
2.4.1 Informatização.....	30
2.4.2 Manejo pela relevância clínica	31
2.4.3 Condutas recomendadas para reduzir o risco de interação farmacológica	32
3 METODOLOGIA	36
3.1 Tipo de pesquisa	36
3.2 Seleção dos estudos.....	36
3.3 Critérios de inclusão e exclusão.....	37
3.4 Análise dos estudos	37
3.5 Aspectos éticos da pesquisa	38
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
4. 1 Caracterização das interações medicamentosas no uso das cefalosporina nas unidades de Terapia Intensiva Adulto quanto a frequência estatística, origem, gravidade e efeito	42
4.2 Quanto a frequência estatística nas prescrições médicas no uso das cefalosporinas em UTI-A	44
4.3 Controle das interações medicamentosas nas Unidades de Terapia Intensiva Adulto	46
5 CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS.....	51

1 INTRODUÇÃO

A interação medicamentosa (IM) é apresentada na literatura como o evento clínico em que um fármaco pode ter seu efeito alterado na presença de outro, na qual, esse evento é a razão habitual de efeitos adversos, visto que, aumenta ou diminui efeito terapêutico benéfico ou tóxico (HOEFLEER; WANNMACHER, 2011). Quando dois medicamentos são administrados concomitantes o efeito a estabelecer pode ser inesperado. As interações são estudadas em dois grandes grupos: em relação as consequências resultantes e em relação aos mecanismos envolvidos (OSTERHOUDT, PENNING, 2012; ARAUJO, 2016).

Nos dias atuais, a ocorrência de interações entre medicamentos é um tema frequente discutido na farmacologia para o exercício dos serviços dos profissionais clínicos, todavia, a estratégia de utilizar mais de um medicamento e a crescente variabilidade desses fármacos no mercado tornam os resultados desejados, muitas vezes, em respostas indesejáveis (SECOLI, 2001). O aumento da exposição da população a agentes farmacológicos tem sido observado nos últimos anos, a multiplicidades e diversas formas em que são apresentados fizeram com que os fármacos se tornarem atualmente aplicados em larga escala (OSORIO-DE-CASTRO, 2017).

A Unidade de Terapia Intensiva Adulto (UTI-A) é a parte do hospital diferenciada responsável pelo tratamento complexo de pacientes que precisam de cuidados intensivos. A utilização de medicamentos neste setor é alta. Trata-se de pacientes sujeitos a protocolos de farmacoterapia duradoura e que grande parte desses indivíduos recebem pelo menos um antibacteriano ao longo de sua permanência. No âmbito hospitalar, principalmente em UTIs-A, a falta de sensibilidade das bactérias no combate dos antibacterianos está mais frequente nos últimos anos (NOBREGA, 2012). Diante do que se apresenta são formulados os seguintes questionamentos: Como estão caracterizadas as interações medicamentosas no uso da classe das cefalosporinas nas Unidades de Terapia Intensiva Adulto? Como é a conduta farmacêutica para o controle das interações medicamentosas?

Carvalho (2015) discorre sobre interações medicamentosas em seu estudo e ressalta que a temática permite estudar o caráter dos medicamentos prescritos, monitorar de forma mais precisa as interações medicamentosas, guiar profissionais

de saúde para o sucesso farmacoterapêutico, prevenir a ocorrência das possíveis interações e proporcionar a utilização procedente dos medicamentos.

O tema escolhido é de grande relevância, uma vez que uma das áreas de atuação do farmacêutico é a Farmácia Hospitalar no setor da Unidade de Terapia Intensiva. A revisão de literatura permitirá identificar e posteriormente auxiliar a aplicação de condutas que possam ajudar na promoção de terapêuticas mais eficazes no âmbito da UTI-Adulto. Desta forma, a contribuição se dá em torno do paciente que passa a receber uma assistência farmacêutica mais segura, livre de riscos e de intercorrências indesejáveis e a volta dos profissionais de saúde colaborando com dados determinantes em relação a temática.

O objetivo geral do trabalho é caracterizar as interações medicamentosas no uso das cefalosporina nas Unidades de Terapia Intensiva Adulto quanto a frequência estatística, origem, gravidade e efeito em trabalhos publicados. Têm-se como objetivos específicos: identificar a frequência estatística nas prescrições médicas no uso das cefalosporinas em UTI-A; discutir o controle das interações medicamentosas nas Unidades de Terapia Intensiva

O estudo tem como metodologia a revisão de literatura com caráter exploratório e abordagem do tipo qualitativa. Com busca nas bases eletrônicas de dados *ResearchGate*, *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs)*, *Scientific Electronic Library Online (Scielo)* e *Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico (RedIB)*. Foram feitas as buscas dos artigos nos meses de março e abril de 2021, aqueles com ano de publicação entre 2011 e 2021 foram inclusos no presente trabalho. As buscas foram feitas com seguintes palavras-chave: “Antimicrobianos nas Unidades de Terapia Intensiva Adulto”, “Medicamentos Utilizados na UTI-Adulto”, “Interações Medicamentosas nas UTIs” e “Intervenções Farmacêuticas nas Interações Medicamentosas”. Nove estudos foram analisados respeitando os aspectos éticos que envolvem o processo de produção e pesquisa.

O trabalho encontra-se dividido em cinco partes, iniciando pela introdução que apresenta o tema, o problema da pesquisa, objetivos e justificativa, seguindo pela fundamentação teórica que constitui a parte técnica das interações medicamentosas e ainda disserta sobre as unidades de terapia intensiva; uso das cefalosporinas nas UTIs; manejo, controle e prevenção das IM, continuado pela metodologia de tipo revisão de literatura, resultados e discussão que abordam as características das IMs analisadas e as intervenções farmacêuticas e por final a conclusão.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Classificações das interações

A caracterização das interações medicamentosas é discutida na literatura segundo os mecanismos envolvidos que incluem as de caráter farmacêutico, farmacocinéticas e farmacodinâmicas; e conforme os desfechos resultantes, que vão abranger consequências de maneira aditiva, sinérgica, potencialização e antagonismo; (OSTERHOUDT, PENNING, 2012; ARAUJO, 2016).

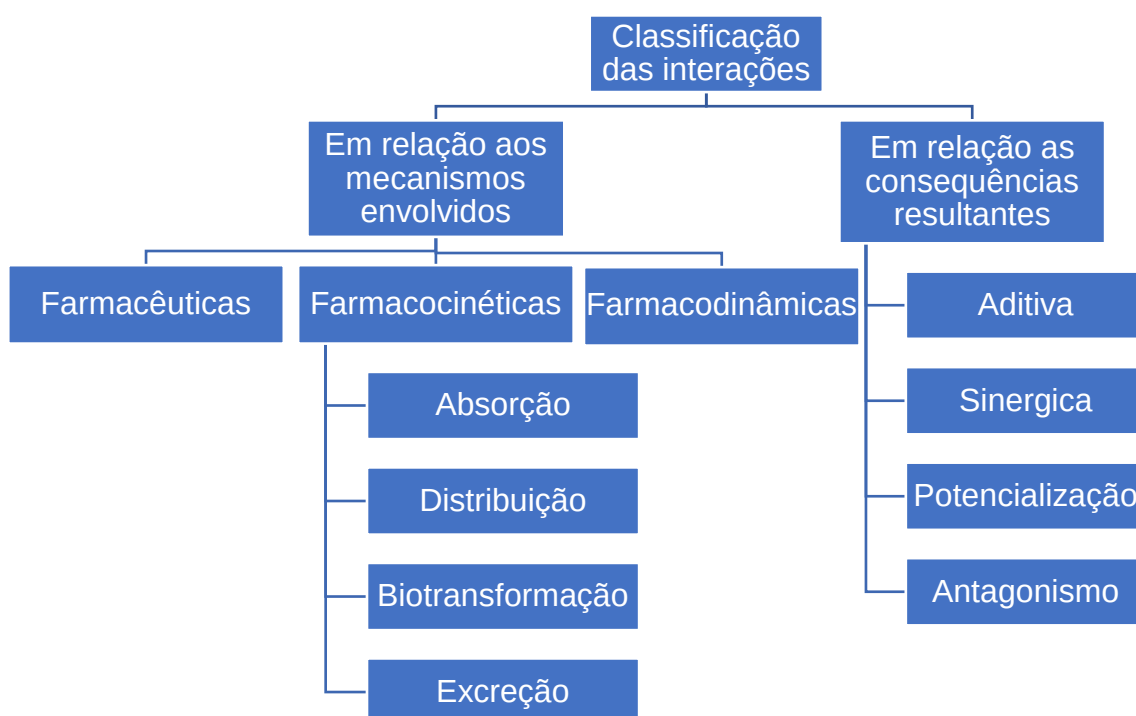


Figura 1 - Classificação das interações. Fonte: adaptado de (OSTERHOUDT, PENNING, 2012; ARAUJO, 2016).

O tratamento com mais de um fármaco é uma prática clínica comum o que necessita de cuidados quanto as possíveis interações que podem acontecer. As IM são eventos que podem modificar a farmacocinética e farmacodinâmica da droga alterando parâmetros quali-quantitativos em relação a velocidade de absorção e metabolização, volume de distribuição, ligação as proteínas plasmáticas, modificação das interações fármaco-receptor, entre outras (OSTERHOUDT, PENNING, 2012).

Horn (2017) reforça que a compreensão com relação ao mecanismo na qual encontra-se o desenvolvimento de uma interação medicamentosa é de considerável

utilidade, logo, sobre tais conhecimentos é possível empregar métodos que possam auxiliar na minimização ou até mesmo em eliminar esse problema tanto nas mais simples, quanto nas interações complexas que envolvem mais de dois mecanismos.

2.1.1 Interações farmacêuticas

De acordo com Fuhr (2008) as interações medicamentosas ocorrem precedentes a comercialização do medicamento, os eventos *in vitro*, ou seja, fora do organismo que podem resultar em interações farmacêuticas de características físico-químicas ou incompatibilidades, que se desenvolvem entre preparações de componentes ativo e inativos de soluções ou suspensões, diluentes ou reconstituintes e nos materiais utilizados como agulhas, seringas e plásticos. Como resultado desse processo pode-se ter a inativação de um ou mesmo de ambos os princípios ativos constituinte na preparação ocasionando alterações (ARAUJO, 2016).

A alternância das características organolépticas são as mais comuns nesse tipo de interação, que mudam a cor, forma física e consistência dos medicamentos e com essas modificações desenvolvem cristais, precipitados e espessantes (OSORIO-DE-CASTRO, 2017). Araújo (2010, p. 172) explica que é essa o tipo de interação na qual “uma droga é física ou quimicamente incompatível com outra”. Conforme descreve autor, os medicamentos podem ter características intrínsecas que as torna incompatíveis com outras quando utilizados em preparações farmacêuticas.

As interações farmacêuticas também são comuns na infusão contínua de medicamentos, atividade corriqueira em hospitais, nas quais, o uso concomitante de mais de um agente farmacológico na mesma via única e cateter venoso contribui para ocorrência desse tipo de evento (SECOLI, 2001).

2.1.2 Interações farmacocinéticas

Araújo (2016) contextualiza as interações medicamentosas em caráter farmacocinéticas, “que pode envolver dois ou mais princípios ativos nas etapas do movimento do fármaco no organismo: absorção, distribuição, biotransformação e/ou excreção de fármacos” (ARAUJO, p. 337, 2016). O fármaco afetado pelo precipitante manifesta-se por alterações nessas etapas da cinética do medicamento no organismo

e os resultados é inibição de ordem enzimática e transformação de parâmetros de biodisponibilidade (RUIZ; OSORIO-DE-CASTRO, 2008).

A absorção compreende a passagem do fármaco desde o local de administração até alcançar a corrente sistêmica. Nesse mecanismo a droga pode influir na quantidade ou intensidade na qual outra droga possa ser absorvida através de mecanismo que envolve: quelação e complexação; alterações na motilidade gastrointestinal; interferência no potencial de Hidrogênio (pH) gástrico; modificações de atividades de proteínas carreadoras (ARAUJO, 2016).

Os mecanismos a envolver quelação e complexação são explicados que quando um agente ligador adsorve um princípio ativo e o mesmo deixa de ser espontaneamente adsorvido e o torna terapeuticamente ineficaz por formar complexos com o agente adsorvente (BACHMANN *et al.*, 2006).

Grande parte dos princípios ativos é absorvida no intestino delgado então a velocidade de absorção com a qual o medicamento pode chegar ao intestino é capaz de aumentar como relatadas pela administração de agentes pro-cinéticos ou diminuir por dificuldade de esvaziamento gástrico (ARAUJO, 2016). A velocidade de absorção de uma droga irá influenciar no acúmulo da substância no local e seu tempo de ação. As interações que alteram a motilidade gastrointestinal podem resultar em quantidades elevadas do fármaco aumentando o gradiente de concentração entre o lugar da administração e o tecido que o distribui para a vasculatura, sendo assim, as anormalidades no gradiente de concentração vão diminuir as quantidades do fármaco para tecidos (BACA; GOLAN, 2014).

Muitas substâncias podem alterar seu grau de ionização, solubilidade e desagregação moleculares o que dificulta a sua passagem através das mucosas, pois, um meio ácido é mais propício para difusão de ácidos assim como acontece o contrário com o meio básico, desta maneira ao administrar antiácido, propiciando um meio alcalino, o grau de ionização irá aumentar e dificultar a absorção do fármaco (OLIVEIRA, 1986). Baca e Golan (2014) ressaltam que a difusão entre membranas é facilitada diante grau de ionização do fármaco, a forma protônica e neutra possui capacidade de difundir-se para o sangue atravessando barreiras nas mucosas gástricas. A ionização do fármaco para carga negativa, por exemplo, prejudica a capacidade de atravessar as mucosas lipídicas e o deixa retido no plasma.

Alguns fármacos são significativamente ligados às proteínas plasmáticas e a forma não ligada, ou seja, sua fração livre é que irá produzir o efeito clínico esperado

e quando os locais dessas proteínas estão tomados por conta de altas dosagens ou deslocados por outros fármacos podem acontecer toxicidades (GUTHRIE, 1995). As ligações as proteínas plasmáticas são importantes na determinação de interações entre as substâncias. A administração simultânea de fármacos pode resultar em aumento da forma livre do fármaco e causar efeitos terapêuticos que possam prejudicar a farmacoterapia. Além disso, podem modificar o transporte do fármaco reduzindo a quantidade nas estruturas não vasculares e apresentar baixo volume de distribuição (BACA, GOLAN, 2014).

Na distribuição, Oliveira (1986) explica que, os fármacos precisam alcançar a corrente sanguínea para produzir o efeito esperado e ao chegar no local de ação essas substâncias ligam-se à albumina e outras proteínas plasmáticas, essa ligação é determinante nesse processo, visto que, a intensidade e duração do efeito depende dessas interações com a albumina que pode aumentar ou diminuir dependendo da concentração plasmática, desta maneira, em função de competição por sítio de proteínas plasmáticas pode acontecer de um fármaco deslocar a ligação do outro aumentando sua forma livre no sangue e produzindo aumento da atividade terapêutica, pois a forma livre é a forma ativa do fármaco.

Baca e Golan (2014) especifica que o efeito com tecido-alvo é correlacionado com a concentração plasmática, mesmo sendo difícil determinar parâmetros nos órgãos-alvo e também em quantidades relativamente instáveis de concentração tecidual, a concentração é crucial para definir e acompanhar seus estados terapêuticos, todavia, os níveis terapêuticos do fármaco são expressos em doses configuradas em porções satisfatória com os quais as proteínas plasmáticas e tecidos não vasculares possam captura-los.

Determinantes como idade, peso e condições patológicas podem contribuir para o surgimento das interações, ainda sim, características físicas e químicas do princípio ativo que afeta sua reatividade e solubilidade as tornam dependente nesse processo. É o que acontece quando um fármaco quando administrado com outro concomitante ser afetado por alteração na qualidade de ligar-se as proteínas plasmáticas e quando é impressionado por outro no fluxo sanguíneo por competição nos sítios de ligação como observado em fármacos que precisam alcançar o líquido cefalorraquidiano que acabam competindo pela glicoproteína P (DEVERS *et al.*, 2013).

Araujo (2010) ressalta que o próprio organismo combate essa interação através do metabolismo e eliminação do princípio ativo, ou seja, quando quantidades de drogas livres forem eliminados ou distribuídos de forma ampla. Ou seja, isso aplica-se principalmente a medicamentos com índice terapêutico muito baixo, quando a dose terapêutica é muito próxima da dose tóxica.

A biotransformação dos medicamentos envolve duas reações uma denominada de fase I onde a exposição e indução de um grupo funcional do composto e a fase II abrangendo formação de conjugados entre ligações covalentes com os metabolitos a primeira fase (BUXTON; BENET, 2012). Esta etapa contém processos para buscar formar metabolitos mais hidrossolúveis e conjugados com ionização em pH fisiológico, essas reações compreende a oxidação, redução, hidrólise e conjugação com moléculas endógenas, tendo o fígado como principal alvo (MORALES-OLIVAS; ESTAÑ, 2006).

Esta fase da farmacocinética sofre maior influência pelos processos farmacogenéticos, devido necessitar que as drogas sofram ação enzimática, principalmente pelo citocromo P450 (CYP450), existem indivíduos que apresentam poliformismo e eventualmente apresentar maior toxicidade que outros por interferir na velocidade da metabolização do fármaco (TANG; LIN; LU, 2005).

Existem drogas que podem induzir a resposta clínica por aumentar a capacidade de essas enzimas metabolizarem drogas, quando fármacos de mesma capacidade indutora são administrados simultaneamente, de outro modo, drogas também podem diminuir a capacidade de distribuição interferindo na metabolização de outra droga administrada simultaneamente (ARAUJO, 2010).

Para que o fármaco possa ser eliminado ele precisa passar pela última etapa farmacocinética, a excreção. Ela consiste em remover os compostos de dentro do organismo para o meio externo, as formas ativas iônicas são excretadas nos túbulos renais e além dos rins, pulmões, secreção biliar, saliva entre outros, também possuem recursos para excreção de fármacos (WANNMACHER, 2017).

As interações nessa fase são notadas especialmente na excreção renal, podendo acometer o organismo apresentar modificações na filtração renal causada por drogas quando administrada concomitante com outra que influia na sua excreção, assim como é presenciado com a associação de aminoglicosídeos e cefalotina dois fármacos nefrotóxicos que causa interação lesiva a função renal (ARAUJO, 2010).

Oliveira (1986) reforça que nas interações na fase de excreção são parecidas com as que acontecem com a distribuição do fármaco, visto que, na excreção pode acontecer de competição pelo sítio de eliminação da droga. Especialmente por afinidade a glicoproteína P e carreadores ou transportadores de íons. (DEVERS, *et al.*, 2013).

2.1.3 Interações farmacodinâmicas

A temática farmacodinâmica aborda a ação e efeito de um medicamento. A ação é relacionada a uma sequência de alterações fisiológicas e bioquímicas que modulam funções celulares, já efeito é o objetivo terapêutico, mensurável e perceptível, responsáveis pela diminuição dos sintomas e reações adversas (FUCHS, 2017).

Ao administrar um medicamento é desejável que ela possua um efeito esperado, isso ocorre mediante processos dinâmicos nos locais de atividade dos fármacos, assim, existe o agonista que aumenta determinado efeito e o antagonista que faz a inibição de enzimas do seu receptor celular (HOEFLER; WANNMACHER, 2011).

O fármaco agonista tem capacidade de estabilizar a conformação ativa de um receptor, ou seja, ele vai aumentar a atividade intrínseca daquela molécula de maneira parcial ou total. Os agonistas parciais são usados em farmacoterapia de menor eficácia quando relacionados aos agonistas totais, pois, como são substâncias que tem afinidade pelos mesmos receptores, a resposta a ação e efeito do agonista total pode ser reduzir nessa interação com o agonista parcial por impedir que o fármaco mais forte se acople em seu receptor alvo. Os agonistas parciais também são denominados de agonistas inversos (FUCHS, 2017).

Já o antagonismo é definido quando fármacos exercem efeitos contrários diminuindo ou anulando os resultados esperados para cada droga individualmente. Esse evento pode ser por antagonismo farmacodinâmico, quando o mesmo receptor celular é alvo de competição, assim sendo, nenhuma atividade intrínseca é observada e por antagonismo farmacocinético diminuindo eficácia das substâncias devido prejudicar níveis plasmáticos (OSORIO-DE-CASTRO, 2017).

As interações farmacodinâmicas resultam em competição dos fármacos ao mesmo receptor. A modificação da ação pode resultar em nenhuma atividade clínica

como resposta, o que acontece quando a aumento da receptividade do agonista ao seu receptor no local de ação e ao ter a ação antagonista com melhor afinidade. (STRANDELL; WAHLIN, 2016). O receptor é a unidade proteica responsável por ligar-se ao fármaco e essa interação produzir os efeitos farmacológicos. O sítio de ligação expresso nessas unidades possuem características químicas determinantes como o composto molecular que o constitui, o princípio desse mecanismo é que exista afinidade entre a estrutura molecular orgânica e o fármaco cujo a ação de todo esse processamento é denominado de atividade intrínseca do fármaco (FUCHS, 2017).

Morales-Olivas (2006) argumenta que devido sofrer menos interferência de fatores biológicos e genéticos, as interações por processo farmacodinâmico são mais presumíveis que as de caráter cinético, também devido fármacos de mesmo grupo e classe terem comportamentos análogos.

2.1.4 Consequências resultantes de interações

O efeito aditivo é explicado que quando o resultado final do uso de mais de um fármaco administrado concomitante é a soma dos efeitos esperado dos fármacos isoladamente temos uma aditividade neste evento clínico, ou seja, por possuírem a mesma direção os efeitos das duas drogas simplesmente se somam. Já o efeito sinérgico parte do mesmo princípio, porém, o efeito da soma do uso combinado é maior do que esperado dos fármacos utilizados isoladamente (OSTERHOUDT; PENNING, 2012).

Araujo (2016) ressalta que o sinergismo pode ser bom e ruim. O sinergismo benéfico é quando se tem um resultado final favorável prevalentemente resultante da associação dos medicamentos, logo, relativos a risco prejudiciais inexistentes. Já o sinergismo maléfico corrobora a mesma didática ressaltada, entretanto o resultado final é desfavorável e essa consequência traria resultados prejudiciais existentes.

Osterhoudt e Penning (2012) a potencialização é estabelecida quando existir formação de resultado tóxico de um dos fármacos pela existência de outro. Existe uma determinada quantidade do fármaco para produzir um efeito estipulado que é representado por um movimento sinuoso de dose-resposta no eixo que vai indicar o nível de potência da droga (SILVA, 2010).

Ao inibir ou reduzir ação de outra droga quando usadas simultaneamente considera-se antagonismo, ela pode ser funcional ou fisiológica quando duas drogas geram resultados contrários no mesmo emprego fisiológico; no antagonismo químico um produto inativo é produzido por dois medicamentos que possuem estruturas que reagem de formas químicas; existe também o antagonismo que baseia-se nas propriedades físicas do medicamentos; por último o antagonismo por receptor que ocorre por competição de dois ou mais fármacos no mesmo local do receptor bloqueando assim o efeito de um dos fármacos (SILVA, 2010; OSTERHOUDT; PENNING, 2012).

2.2 Unidades de terapia intensiva

No decorrer do século XX, surgiram os centros para recuperar recém-operados, devido a necessidade de tratar pacientes que tivessem a ter alguma complicação cirúrgica. A equipe de saúde oferecia cuidados até os pacientes adquirirem condições estáveis em seu perfil clínico, deste modo, os centros de recém-operados foram os pioneiros do que, hoje, chamamos de UTI (YUNES; COELHO; ALMEIDA, 2011).

Yunes, Coelho e Almeida (2011) relatam que a partir dos anos de 1950 deram origem as inaugurais Unidade de Terapia Intensiva, dado sua relevância como unidade hospitalar, reconhecidas por profissionais de saúde, onde são empregados procedimentos e técnicas para reverter quadros de enfermidades que possam comprometer a vida e a saúde dos pacientes.

Os atendimentos e serviços que existem nas UTIs são voltados a pacientes que apresentam condições de saúde delicadas e que precisam de cuidados técnicos especializados. Os serviços tem com proposito: envolver os pacientes que necessitam de cuidados complexos de meios humanos e materiais destinados para atender as gravidades existentes; utilizar métodos tecnológicos para melhorar o monitoramento das funções vitais dos usuários e intervir de forma otimizada em eventos que estão desconformes (LEITE; VILA, 2005).

É importante frisar que as primeiras unidades criadas no Brasil só tiveram início no final da década de 60 nos hospitais universitários, porém, foi aperfeiçoada por hospitais privados. Para tanto, a mesma é uma unidade hospitalar que possui profissionais capacitados com habilidades técnicas para proporcionar assistência ao

tratamento dos pacientes, tendo ao seu alcance materiais e equipamentos para tal êxito (YUNES; COELHO; ALMEIDA, 2011).

É notório a probabilidade existente da maioria das complicações de pacientes internados estarem associados à medicação. A esquematização da medicação envolve a prescrição, a distribuição e por último, a administração dos medicamentos no paciente, isso faz com que existam erros em algumas das etapas, logo, para que isso não ocorra é preciso estabelecer qualidade de serviço nas equipes de profissionais envolvidas (YUNES; COELHO; ALMEIDA, 2011).

Leite e vila (2005) argumentam que a vivência nas unidades de terapia intensiva é muito estressante, trata-se de um serviço que o êxito dos resultados dos serviços ofertados depende de um conjunto de profissionais, ou seja, os profissionais que atuam nesse âmbito necessitam de cuidados redobrados. Vale mencionar, que no estudo levantado pelos autores quanto as dificuldades vivenciadas em UTIs, a maioria dos profissionais investigados tinham mais de um emprego caracterizando sobrecarga de serviço e é evidente num ambiente que é, muitas vezes, agitado e ao menos tempo requer prudência de todos profissionais envolvidos.

Toffoletto e Padilha (2006) reforçam que a administração de medicamentos é uma das etapas cruciais e que não é visto pelos enfermeiros dessa forma por acharem que os medicamentos não possam prejudicar a saúde dos pacientes internados. A farmacoterapia é complexa principalmente associada as dificuldades clínicas enfrentada pelos pacientes, logo, a administração dos medicamentos merece destaques.

As Unidades de Terapia Intensiva possuem particularidades: a exposições diária a condições de riscos da equipe multiprofissional de saúde e dos pacientes internados; ter como base a busca técnico-científica para manter a sobrevivência do paciente associados a tecnologias em saúde; a contínua presença do óbito; a ansiedade em seus termos gerais de familiares dos pacientes internados e dos mesmos, assim como da equipe de saúde; o dia-a-dia, a maioria das vezes, com o exercício de atividades rigorosas e rígidas; e a agilidade no atender (NASCIMENTO; TRENTINI, 2004).

É destacável que a maneira de viver dos internados, seu papel na sociedade e as relações que os mantem é rompido abruptamente afetando os indivíduos em todos os aspectos e é importante frisar que devido suas condições clínicas de saúde ele passa a não ter autonomia de autocuidado ficando sob responsabilidade dos

trabalhadores de saúde. O indivíduo em condições complexas de saúde não exerce nem mesmo sua higiene pessoal com independência, assim como a alimentação, entre outros, logo, passa a ser receptor de atenção técnica e cuidados intensivos (NASCIMENTO; TRENTINI, 2004).

[...]são vistos como objetos ou máquinas inanimadas, sem sentimentos, a serem manipulados, que sofrem experimentos, são fragmentados em problemas e tratados com imparcialidade. Em casos mais extremos, são isolados, alienados, despojados de sua dignidade, com pouca oportunidade de escapar do ambiente estático, estéril e degradante em que estão emaranhados (MARSDEN apud NASCIMENTO; TRENTINI, 2004, p. 253).

Nascimento e Trentini (2004) destacam que o paciente quando está impossibilitado de tomar decisões sobre o tratamento e cuidados recebidos pela equipe de saúde, fica ao cargo da família exercer esta prerrogativa. Ao contrário, a família com o qual tem convívio é afastada devido aos protocolos que os serviços necessitam. Essa relação vai ficando repulsiva principalmente em rotinas de horários curtos e rígidos, quando os familiares tem dificuldades em obter informações sobre o doente.

De maneira geral, as condições dos serviços desenvolvidos na UTI tornam-se dificultoso quando profissionais encontram dificuldades para desempenha-los e culminam em dar o melhor de si para minimizar eventos que vão contra a qualidade do cuidado. A qualidade fornecida vai depender da estrutura na qual encontra-se a UTI, dentre elas destacam-se: ter o delineamento físico realizado com a manutenção continuada dos equipamentos específicos; gerenciamentos voltados para promover parâmetros continuados da educação em saúde aos profissionais; e equipe técnica com quantidades numéricas de trabalhadores suficiente por leito (TOFFOLETTO, PADILHA, 2006).

2.3 As cefalosporinas e sua utilização nas Unidades de terapia intensiva

A teoria microbiana das doenças iniciada no século XIX, foi um considerável conhecimento especulativo para discernimento da natureza humana, nas quais, pesquisadores da época confrontavam os microrganismos de doenças já conhecidas, todavia, apenas no próximo século essa teoria desenvolveu-se notadamente com a

fidedigna caracterização de diversos agentes etiológicos e mecanismos patogênicos (GUMBO, 2012).

A chegada da antibioticoterapia modificou a terapêutica. Infecções que causavam danos a sociedade, como a tuberculose e outras, tiveram como serem controladas e até mesmo debeladas. Ao destruir os agentes etiológicos das doenças infecciosas passaram a ser uma classe da farmacologia relevante, pois, apresentam toxicidade seletiva a danificar e eliminar apenas o agente invasor, prevenindo o hospedeiro. (SILVA, 2010).

Os microrganismos tem características de causar problemas apenas em órgãos específicos do seu hospedeiro, logo, é preciso que o antibacteriano, mesmo sendo administrado em locais distante do foco infectado, consiga alcançar esse local de ação e produzir o efeito esperado. Para que sua utilização seja eficiente é necessário que o fármaco consiga penetrar o local da infecção, desta forma, a escolha do antibacteriano adequado é crucial. (GUMBO, 2012).

Silva (2010) ressalta que ao depararmos com os estudos sobre esse tema encontramos algumas terminologias que são importantes de serem explanadas. Tratam-se dos termos: *antibiótico*, *quimioterápico*, *bactericida* e *bacteriostático*. O antibiótico é um produto químico produzido por um microrganismos, que incluem bactérias, cogumelos, fungos, com características de eliminar ou diminuir o crescimento de outros agentes microbiológicos; o quimioterápico são substâncias obtidas sinteticamente para tratamento de doenças, incluindo as infecções; bactericida são grupos de antibióticos que eliminam bactérias, ou seja, são letais e irreversíveis; bacteriostático são as classes que não destroem bactérias, apenas implicam na sua multiplicação.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, são consideráveis os números de mortes por infecções em todo o mundo com cerca de 25% de mortalidade e países menos desenvolvidos veem esse número chegar a 45% (WHO, 2001). Mais da metade de receituário contendo antibióticos demonstram ser impróprias e é observado que boa parte das prescrições ambulatoriais são constituídas de pelo menos um medicamento desta classe. Mesmo com educação e treinamentos para estudantes no âmbito hospitalar, a prescrição costuma ser irracional e de maneira inadequada como demonstrado em estudos sobre as práticas das prescrições em hospitais, nas quais, encontram-se altos índices de inadequações nos antimicrobianos prescritos (WHO, 2001).

O uso dos antibióticos nas unidades hospitalares necessita de observações minuciosas até mesmo em relação a sua ação diante interação com outros princípios ativos, principalmente para evitar a utilização errada dessa classe de medicamentos, e assim, evitar danos à saúde dos usuários que vão desde a ineficiência do fármaco, falta de segurança e promoção do desenvolvimento de resistência bacteriana (ARTEAGA *et al.*, 2016). Smith *et al.* (2001) reforça que a farmacoterapia ineficiente propicia elevação nos custos relacionados ao prolongamento do tratamento de doenças infecciosas e o resultado é refletido em mais momentos de hospitalizações e aumento da frequência de entrada de pacientes para cuidados intensivos. Além disso, o alto custo financeiro para o controle das infecções que ficam complexas de controlar.

As primeiras cefalosporina isoladas ainda no ano de 1948 quando pesquisadores observaram que esse fungo inibiam o desenvolvimento de *S. aureus*, *in vitro*, tem como fonte o *Cephalosporium acremonium*. Além dessa descoberta, foi analisado que existiam três formas diferentes desse fármaco que foram denominados de cefalosporinas P, N e C. Com a segregação do núcleo da cefalosporina C, atualmente temos grupos semissintéticos dessa classe com efeito bactericida de maior espectro. (WILLIAM, PETRI, 2012).

De acordo com Rocha (2010) esta classe de fármacos representam uma significativa e ligeira crescente de grupos utilizados na farmacoterapia atual, tem como particularidade ser resistente as betalactamases e funcionais contra bactérias gram-negativas e gram-positivas. O advento de produtos semissintéticos deste grupo faz com médicos tenham dificuldades de prescrições devido a quantidade de fármacos existentes. O quadro 1 apresenta a classificação das cefalosporina (ROCHA, 2010; WILLIAM; PETRI, 2012).

Quadro 1 – Classificação das cefalosporina por gerações

1ª geração	2ª geração	3ª geração	4ª geração
- Cefazolina - Cefalexina - Cefadroxil	- Cefamandol - Cefuroxima - Ceforanida - Cefoxitina	- Cefotaxima - Ceftriaxona - Ceftazidima	- Cefepima

Fonte: Rocha (2010).

De acordo com suas propriedades essa classe de antibacterianos são classificados em primeira, segunda, terceira e quarta geração. A primeira geração estão os fármacos que dão início ao grupo e que apresentam espectro de ação menor que as demais gerações, porém, possuem atividades antimicrobiana gram-positiva e gram-negativa. Já as de segunda geração são apresentadas pelo Cefamandol, Cefuroxima, Ceforanida, Cefoxitina (cefamicina) e demonstram maior espectro de atividade, quando comparados com a primeira geração, contra bactérias gram-negativas de domínio entérico. Por exemplo, a cefoxitina possuem melhor resistente a betalactamases. (ROCHA, 2010).

A cefotaxima, cefalosporina de terceira geração, é fortemente mais resistente as betalactamases e apresentam boa atividades em gram-negativas e gram-positivas aeróbias. A quarta geração apresentada pelo cefepima também se apresenta resistentes as hidrolases das betalactamases e ativa contra *Enterobacteriaceae* que sobrevivem a ataque antibioticoterapêutico por outras cefalosporina (WILLIAM, PETRI, 2012).

Quadro 2 – Parâmetros farmacocinéticos médios de algumas cefalosporinas

Cefalosporina	Ligação proteica %	Volume de distribuição L/Kg	Meia-vida (horas)
Cefazolina	85	0,12	1,8
Ceftazidima	20	0,13	1,8
Ceftriaxona	80-95	0,13	8
Ceflacor	40	0,21	0,6-0,9
Cefepime	50	0,12	2

Fonte: Rocha (2010).

De acordo com Deck, PharmD e Winston (2017) a administração parenteral da cefazolina ainda está em uso geral, é a única da primeira geração com essa finalidade. 1g de cefazolina por infusão alcança 90 a 120 mcg/mL de níveis máximos. Cerca de 0,5 a 2 g ao dia é necessária para produzir efeito bactericida por via intravenosa, a via intramuscular também por ser utilizada. Já os fármacos orais da primeira geração têm usos clínicos no combate de bactérias *estafilococos* ou *estreptococos* e em infecções urinárias, e no uso de profilaxias cirúrgicas como no caso da cefazolina.

Ceflacor, fármaco de segunda geração, pode ser empregado por via oral. Nos adultos são necessárias concentrações de 10 a 15 mg/kg/dia em doses de 2 a 4 vezes. Não são utilizados em infecções pneumocócicas e é mais vulnerável à hidrólises da enzima betalactamase das bactérias quando relacionadas com outros agentes, desta forma, sua escolha está sendo reduzida (DECK; PHARMD; WINSTON, 2017).

Ao ultrapassar o bloqueio placentário e adentrar em boas quantidades o pericárdio e líquido sinovial, mesmo insatisfatório para a primeira e segunda geração determinando essas limitações para seu uso, entretanto, as demais possuem capacidade boa de ligação nas proteínas plasmáticas, mesmo que variável (ROCHA, 2010).

A administração intramuscular desses fármacos pode ser dolorosa, por isso, evitada. As doses vão modificar diante o agente específico para ser combatido a aplicação intraveno de 1g dessas cefalosporina alcançam níveis séricos de 75 a 125mcg/ml, já a meia-vida alteram bastante, entretanto, todas possuem a via renal para eliminação (DECK; PHARMD; WINSTON, 2017).

A ceftriaxona possuem meia-vida de 8 horas, sendo uma característica importante de ser observada, sua efetividade está para paciente com meningites e algumas outras infecções, boa parte de fármaco é eliminado por via renal e uma parcela pequena é secretada por via biliar. Dose única de ceftriaxona é eficaz com problemas de gonorreia mesmo aquelas causadas por bactérias precursoras de penicilinase (WILLIAM, PETRI, 2012). A ceftazidima é ativa contra microrganismo gram-positivos, quando compradas com a cefotaxima sua atividade é de 25-50%. Enterobacteriaceae são sensíveis a esse fármaco e sua característica notável é o combate de *Pseudomonas* e algumas bactérias gram-negativas. Sua meia-vida é de aproximadamente 1,8 horas e ele não é metabolizado (WILLIAM, PETRI, 2012).

A terceira geração desta classe de medicamentos são atribuídas a farmacoterapia de uma diversidade de infecções que as gerações anteriores não possuem eficiência, entretanto, não são sensíveis aquelas bactérias de espectro ampliado e que produzem betalactamases. Seu benefício está no tratamento de meningites causadas por bastonetes Gram-negativos, meningococos, *H. influenzae* e pneumococos. Outra utilidade, em pacientes imunocomprometidos, como por exemplo, neutropenia e febre, a terapia empírica de cefalosporina é aceita principalmente por terem características farmacocinéticas menos tóxicas que demais classes de antibacteriano (DECK; PHARMD; WINSTON, 2017).

A cefalosporina de quarta geração, cefepima, possui eficiência no difícil tratamento contra gram-negativas, tendo atividade considerável contra *H. influenzae* e contra *estreptococos* e *S. aureus* que a classe de penicilinas não são eficientes. A via renal é a principal rota de eliminação da cefepima chegando a quase 100%, ou seja, necessita de manejo de dose em caso de pacientes com insuficiência renal. Ao serem administrado 2g, dose intravenosa recomendada, o volume de distribuição é em torno de 0,12L/kg e meia-vida de 2 horas (WILLIAM, PETRI, 2012).

2.4 Manejo e prevenção das interações medicamentosas

2.4.1 Informatização

Nos dias atuais, os sistemas informatizados tem um papel fundamental nas análises das prescrições (HUSSAR, 2000). Ao serem utilizados em hospitais observa-se a diminuição da frequência de interações medicamentosas, ou seja, são observados resultados eficazes (BATES *et al.*, 1999). Ao estudarem essa temática autores observam melhorias como diminuição em interações de caráter farmacêuticos e também as interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, além da investigação das prescrições de forma mais ágil.

Bates *et al.* (1999) existem estudos que realizam comparações entre os serviços do farmacêutico na detecção das interações medicamentosas junto a programas informatizados e é concluído que a informatização corrobora para um número maior de identificação das interações, ou seja, acaba sendo mais eficiente. Todavia, Dicastri *et al.* (1995) alertam que obviamente os sistemas informatizados são importantes para o manejo das interações medicamentosas, porém, o profissional que faz uso deve ficar atento por esses tipos de sistemas detectarem até mesmo as interações sem importância clínicas, logo é necessário um melhor desenvolvimento desse tipo de serviço.

Hussar (2000) e Dicastri *et al.* (1995) são autores que reforçam o uso de sistemas informatizados para melhor averiguação da prescrição médica de uma maneira mais detalhada e ressaltam a relevância do profissional farmacêutico no controle dessa atividade. Logo, as interações é um risco a saúde e devem ser monitoradas.

2.4.2 Manejo pela relevância clínica

É relevante que o manuseio das interações se inicia pela determinante ao quanto à sua importância clínica, pois os processos existentes para o desenvolver e estabelecer das interações é determinante, logo, as farmacodinâmicas, que envolve os mecanismo e efeito farmacológico, a previsão é mais simples, ao contrário das interações de caráter farmacêutico que envolve determinantes não clínicos e as farmacocinéticas, que características individuais não favorecem o manejo e controle (ASZALOS, 2007).

Aszalos (2007) relata que a estimativa da concentração plasmática do fármaco é importante, no entanto, é necessário saber a biodisponibilidade, o valor de clearance sistêmico, o intervalo de administração e a dose. Por exemplo, a relevância clínica das interações farmacocinética pode ser identificada pelos primeiros parâmetros citados. A modificação na depuração sistêmica é observada em cerca de 70% das interações cinéticas e 30% delas incluem alterações de biodisponibilidade.

É praticamente impossível que o profissional de saúde conheça todas interações de importância clínica, os efeitos, os mecanismos e a classificação do fármaco afetado e do precipitado. Para eventual inferência é necessário investigar o perfil do paciente, que podem envolver: paciente com risco maior de desenvolver potenciais interações – doença mais grave; paciente idoso, polifarmácia; perfil das características dos medicamentos mais sujeitos a interações – via única de biotransformação, baixo índice terapêutico, alta clearance pré-sistêmica e os efeitos adversos dos medicamentos dose-dependentes (OSORIO-DE-CASTRO, 2017). Brasil (2010) descreve que a medicamentos com baixo índice terapêutico e sua aplicação requerem manejo cuidadoso da dose. Ao terem seus efeitos alterados, a ocorrência de consequente ação perigosa.

É importante destacar que as pessoas podem fazer uso simultâneo de medicamentos que tem registros potenciais de interação e não apresentar efeito adverso, logo, é difícil determinar nitidamente se o indivíduo que fez uso de fármacos interagentes vai testar um evento adverso devido as interações farmacológicas. Desta forma, é possível tornar visível que a população idosa, pacientes com diversidades de comorbidade, disfunção hepática e renal constantemente encaixam-se nessa descrição (BRASIL, 2010).

2.4.3 Condutas recomendadas para reduzir o risco de interação farmacológica

Brasil (2010) a diminuição de possíveis interações farmacológicas engloba ações que profissionais de saúde devem assumir ao dispensar e monitorar esquemas terapêuticos de diferentes âmbitos:

- Identificar os determinantes de riscos de cada paciente, tais como: doenças, idade, tabagismo, etilismo, hábitos alimentares e estilo de vida;
- Registrar, de maneira exata e completa, os fármacos utilizados pelos pacientes seja ele prescrito ou não;
- Dominar o mecanismo de ação dos medicamentos que estejam sendo utilizados, pois bastante interações existentes irão depender da dose e nesses casos especiais é necessário fazer monitoramento das concentrações e diminuir doses para melhorar a janela e índice terapêutico.
- Considerar estratégias terapêuticas para substituição de um ou mais fármacos por outro similares, todavia, com mesma ação farmacológica e com risco de interação inexistente;
- Realizar monitoramento e ajuste de dose quando não poder substituir ou interromper o fármaco interagente;
- Evitar complexidade no planejamento farmacoterapêutico, principalmente quando não existir estudos que provam o benefício de tal associação, assim como é observado nas associações entre anti-inflamatórios não-esteroides;
- Sensibilizar o paciente, o mesmo deve conhecer os perigos da terapia medicamentos, mas também os benefícios. A comunicação é fundamental nessa conduta, visto que é observado que pacientes que possuem dúvidas esclarecidas e que conhecem as premissas da farmacoterapia frequentemente podem ser parceiros na melhora de potenciais problemas com os medicamentos

Osorio-de-castro (2017) reforça que algumas habilidades podem auxiliar o profissional a identificar e prevenir as interações medicamentosas:

- Conhecer muito bem as particularidades de cada medicamento a prescrever;
- Rever evidências já relatadas sobre interações e utilização de sistemas informatizados para análise da prescrição;

- Realizar anamnese farmacológica que possam levantar informações sobre fatores farmacogenéticos, terapias alternativas, aspectos clínicos e laboratoriais;
- Evitar polifarmácia, porém ao ser realizada, observar casos de reações adversas ao medicamento e suspeitar de interações;
- Evitar doses fixas em associações;
- Diferenciar as interações pela classificação e ajustar a dose;
- Documentar a interação, interromper o uso dos medicamentos suspeitos e não permitir o uso de medicamentos para tratar as interações;
- Instruir a equipe multidisciplinar de saúde ao correto intervalo de dose entre um medicamento e outro, estender ao máximo esse intervalo.
- Rever a maneira como prescrever os medicamentos, podendo eliminar fármacos sem importância farmacológica no tratamento e diminuir doses;
- Efetuar o seguimento no tratamento medicamento do paciente, de forma a evitar que durante a terapêutica do paciente possam existir efeitos indesejáveis.

A World Health Organization (WHO) preconiza as intervenções necessárias nos domínios da gestão do uso de antibacterianos; laboratórios de diagnóstico; interação com a indústria; comitê terapêutico e comissão de controle de infecções (WHO, 2001):

- Gestão do uso de antibacterianos: incluir atividades com *Feedback* entre prescritores, supervisionar o uso de antibióticos quanto o total utilizado, protocolos e parâmetros de uso; aperfeiçoar os formulários de utilidade hospitalares destas classes de fármacos e empregar o uso regular diante tratamento e profilaxia mediante as diretrizes terapêuticas; a busca continuada do desenvolvimento de programas de controle de infecções e a garantia que as unidades hospitalares tenham acesso;
- Laboratórios de diagnóstico: garantir que o laboratório de microbiologia esteja acessível a níveis do hospital; garantir controle de qualidade dos diagnósticos adequados e testes de sensibilidade; produção de dados epidemiológicos pertinentes serem registrados para garantir vigilância dos padrões de resistências bacterianas e infecções mais comuns;

- Interações com a indústria farmacêutica: certificar que as atividades promocionais das empresas sejam monitoradas e controladas e garantir que essas atividades tenham propósitos e benefícios educacionais;
- Comitê terapêutico: basear-se nos dados de vigilância para promover políticas e diretrizes clínicas para uso correto dos antibióticos nas unidades hospitalares, com desenvolvimento local e contribuição de equipe multiprofissional de saúde; fornecer os medicamentos apropriados diante investigação clínica local; promover auditoria, *Feedback* e revisão regulares do uso dos antimicrobianos e promover a vigilância desta natureza; adotar um sistema de monitoramento do uso dos medicamentos por meio das indicações de uso e número quantitativos de vezes utilizadas;
- Comissão de Controle de Infecções Hospitalares (CCIH): garantir medidas sanitárias para o desenvolvimento e implementação de precauções para evitar contaminação que possam ser evitadas; treinar os trabalhadores de saúde para atividades corretas de esterilização e desinfecção de instrumentos e equipamentos nos procedimentos de enfermagem; reconhecer e realizar investigações de surtos de infecções.

De acordo com Gomes e Reis (2000) e Storpirtis, *et al.* (2008) para que o controle das infecções seja eficaz são necessárias atribuições farmacêuticas nos níveis educativo, operacional e de planejamento, visto que, o controle de infecções hospitalares tem na farmácia um dos pilares principais. O farmacêutico pode:

- Participar da elaboração de protocolos terapêuticos com o propósito de padronizar o uso dos antimicrobianos;
- Estabelecer intercâmbios entre as principais comissões hospitalares fornecendo conhecimentos para contribuir com o uso racional politizado e rotineiros para dispensar medicamentos desta classe farmacológica oferecendo e esclarecendo conhecimentos sobre interações medicamentosas, além de produzir relatórios sobre a periodicidade do uso dos antimicrobianos;
- Atuar em grupo com laboratórios de investigação microbiológicas para cooperar nas análises dos casos suspeitos infecciosos, assim como nas contaminações dos medicamentos elaborados na farmácia;

- Desenvolver pesquisas sobre controle de infecções hospitalares e atuar no aconselhamento da maneira correta de atividades antissépticas dos equipamentos e produtos para a saúde;
- Orientar pacientes.

Diante do contexto, as condutas e serviços oferecidos pelo farmacêutico ao manejo das interações medicamentosas são amplos, tratam-se de habilidades para identificar, corrigir e monitorar os desfechos existentes. Este profissional atua na prevenção e promoção dos eventos das IMs, não apenas no ambiente hospitalar, mas também em outras áreas que tenham dispensação de medicamentos (WHO, 2001; OSORIO-DE-CASTRO 2017).

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de pesquisa

O estudo trata-se de uma revisão de literatura a respeito das interações medicamentosas no uso das cefalosporinas nas Unidade de Terapia Intensiva, possuindo abordagem do tipo quali-quantitativa e caráter exploratório.

De acordo com Teixeira (2010), a revisão da literatura, também conhecida como revisão bibliográfica, é um tipo de estudo pautado na busca por informações e na discussão de um determinado tema, baseado em produções científicas disponíveis. Ao optar por esse tipo de metodologia, o autor acaba resgatando informações acumuladas sobre o assunto e tem a oportunidade de confrontar as diferentes ideias, criando a partir de uma discussão a sua própria visão em torno de uma problemática que foi levantada.

A pesquisa quali-quantitativa busca entregar ao pesquisador e leitores dos estudos uma descrição mais ampla dos resultados discutido. Uma pode ser apoiada a outra, proporcionando uma revisão ou análise de um fenômeno de maneira estrutural e por percentuais (FERREIRA, 2011).

O estudo exploratório permite ao pesquisador realizar levantamento de informações e criar hipóteses sobre um determinado problema, de forma que o mesmo pode recorrer ao levantamento de informações e discussões com o objetivo de elucidar as questões norteadoras que foram elaboradas. (BARROS; LEHFELD, 2002).

3.2 Seleção dos estudos

Os estudos foram selecionados no período compreendido entre os meses de março e abril de 2021, por meio das bases das seguintes bases de dados eletrônicas: *ResearchGate*, *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs)*, *Scientific Electronic Library Online (Scielo)* e *Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico (RedIB)*.

Para realização da pesquisa nas bases de dados eletrônicas foram utilizados os seguintes descritores em saúde: “Antimicrobianos nas Unidades de Terapia Intensiva”, “Medicamentos Utilizados na UTI”, “Interações Medicamentosas nas UTIs” e “Manejo das Interações Medicamentosas”.

O trabalho possui fundamentação teórica baseada em livros de editorias brasileiros, como: Guanabara Koogan e Artmed editora. Artigos científicos publicados em revistas brasileira e estudo internacionais também foram revisados, bem como, publicações em periódicos do Ministério da Saúde e da WHO.

Através de buscas nos descritores foram obtidos trinta e quatro (34) trabalhos que, de maneira geral, abordavam o tema proposto pelo presente trabalho. Após análise dos conteúdos encontrou-se nove (9) estudos selecionados para buscar responder as questões problemas referente a temática estudada, estruturando, assim, os resultados e discussões. A seleção dos mesmos deu-se dos trabalhos que mostraram relação com os objetivos propostos e critérios de inclusão e exclusão.

3.3 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram os seguintes: estudos científicos completos, publicados entre os anos de 2011 e 2021 em periódicos brasileiros, que traçam estudos de frequência e caracterização dos medicamentos das classes das cefalosporinas utilizados em UTI-A, que estejam direcionados ao tema em pesquisado e os que apresentem relevância para elucidação dos questionamentos e alcance dos objetivos.

Os critérios utilizados para exclusão foram os seguintes: estudos incompletos, publicados fora do corte temporal, que não foram publicados em periódicos brasileiros, que não faziam a caracterização no uso das cefalosporinas nos questionamentos apresentados, que não estejam direcionados ao tema e que não apresentaram importância para alcançar os objetivos do presente trabalho.

3.4 Análise dos estudos

Os nove (9) estudos foram analisados de forma minuciosa no mês de abril de 2021, sendo que o levantamento das informações ocorreu por meio de um processo de fichamento. Sendo selecionadas os resultados das produções quanto ao uso das cefalosporinas nas UTI-A, em relação ao número, tipo de fármacos prescritos e interações medicamentosas existentes.

A caracterização das interações medicamentosas foi definida pelo o que é discutido na literatura a respeito delas da seguinte maneira (CEDRAZ; JUNIOR, 2014;

OSORIO-DE-CASTRO, 2017; DRUGS.COM, 2021): Quanto a origem e efeito as IMs podem ser Físico-químicas ou Incompatibilidade: quando os fármacos usados simultaneamente apresentam incompatibilidades físico-químicas. Farmacocinética: ao existir interferência dos fármacos na absorção, metabolismo, distribuição e eliminação. Farmacodinâmica: quando um fármaco pode interferir na ação de outro fármaco; quanto a gravidade foram em Menor ao desenvolver respostas clínicas sem relevância científica. Moderada: quando requer alteração ou não do uso de algum medicamento envolvido por produzir exarcebações ao paciente. Maior: ao colocar o paciente em perigo devido ao uso concomitante de medicamentos. Contraindicada: nos eventos em que os fármacos não podem ser administrados simultaneamente. Desconhecida: quando não existe conhecimento da documentação da interação.

As análises das intervenções farmacêuticas, estudos que discorrem sobre a atuação do farmacêutico clínico diante de eventos adversos devido a ocorrência de interação medicamentosa, partem de caracterização semelhante onde posteriormente foi realizada a comparação e interpretação dos artigos selecionados, dando origem aos resultados e discussão os quais estão divididos em três tópicos distintos: 1 - Caracterização das interações medicamentosas no uso das cefalosporina nas unidades de Terapia Intensiva Adulto quanto a frequência estatística, origem, gravidade e efeito; 2 - Quanto a frequência estatística nas prescrições médicas no uso das cefalosporinas em UTI-A; 3 - Condutas de manejo diante das interações medicamentosas nas Unidades de Terapia Intensiva Adulto.

Os resultados das análises são estruturados em figuras, gráficos e quadros desenvolvidos por *software Microsoft Office Profissional Plus 2016*, apresentada de maneira objetiva com dados relevantes sobre os objetivos do estudo.

3.5 Aspectos éticos da pesquisa

O estudo foi elaborado sempre respeitando a todos os aspectos éticos que estão envolvidos no processo de pesquisa e de produção científica, desta forma os estudos citados no trabalho e seus respectivos autores estão devidamente referenciados ao longo de todo o texto e também na lista de referências, de acordo com as exigências de padronização da instituição de ensino.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seleção dos estudos para integrar o presente trabalho foram encontradas nas bases de dados *ResearchGate*, *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs)*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e *Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico (RedIB)*. A figura 2 a seguir ilustra como foi feita a seleção dos estudos.

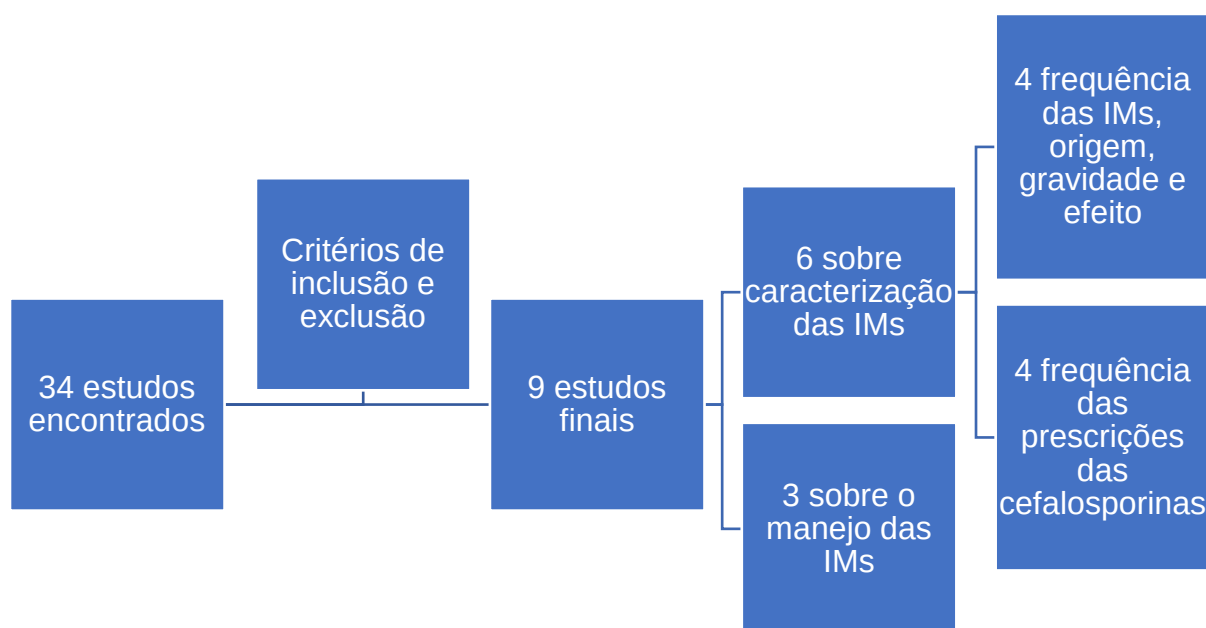


Figura 2 - Esquema de seleção dos artigos. Fonte: elaborado pelos autores.

Trinta e quatro (34) estudos foram encontrados nos fundamentos de busca e após passarem pelos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados nove (9) estudos finais, sendo seis (6) deles relacionados com a caracterização das IMs com quatro (4) discorrendo sobre a frequência das IMs, origem, gravidade e efeito e outros quatro (4) estudos quanto a frequência das prescrições médicas das cefalosporinas. Para apresentar as condutas foram utilizados três (3) estudos sobre o manejo das IMs. Destaca-se que, dois (2) estudos foram mencionados em ambos esquemas tanto na frequência das IMs, origem, gravidade e efeito e quanto a frequência as prescrições médicas das cefalosporinas.

Os trabalhos selecionados foram agrupados especificando os autores, ano, tipo de estudo, título e objetivo, como mostra o quadro 3.

Quadro 3 – Agrupamento dos trabalhos selecionados quanto ao tipo de estudo, título e ano de publicação

Autor/ano/tipo de estudo	Título	Objetivo
Neves e Colet (2015) Artigo	Perfil de uso de antimicrobianos e suas interações medicamentosas em uma UTI adulto do Rio Grande do Sul	Analisar antibióticos quanto a indicação terapêutica e identificar as interações medicamentosas potenciais entre esses medicamentos e os demais utilizados
Nobrega, Batista e Ribeiro (2012) Artigo	Perfil de utilização de anti-infecciosos e interações medicamentosas potenciais em Unidade de Terapia Intensiva	Analisar as prescrições medicas quanto ao perfil dos anti-infecciosos na UTI
Alvin <i>et al.</i> (2015) Artigo	Eventos adversos por interações medicamentosas potenciais em Unidade de Terapia Intensiva de um hospital de ensino	Analisar as IMs nas UTIs com foco nos antimicrobianos
Cedraz e Junior (2014) Artigo	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	Determinar a prevalência das IMs na UTI, conhecer o perfil destas e caracteriza-las
Sousa, Baroni e Roese (2017) Artigo	Perfil de utilização de antimicrobianos na unidade de terapia intensiva de um hospital público	Avaliar e quantificar o uso de antimicrobianos e comparar resultados que usam a mesma metodologia

Sá e Carvalho (2018) Artigo	Incompatibilidades medicamentosas em Unidade de Terapia Intensiva adulto de um hospital universitário	Mostrar as principais incompatibilidades medicamentosas observadas em uma UTI adulto de um hospital universitário, discutir sobre a importância, e demonstrar o trabalho do profissional farmacêutico no setor de Farmácia Clínica nesse tipo de intervenção.
Pilau, Hegele e Heineck (2014) Artigo	Atuação do Farmacêutico Clínico em Unidade de Terapia Intensiva Adulto: Uma Revisão da Literatura	Identificar e descrever as intervensões do farmacêutico clínico realizadas em UTI-A
Dias <i>et al.</i> (2018) Artigo	Avaliação de intervenções clínicas farmacêuticas em uma UTI de um hospital público de santa Catarina	Analisar o perfil das intervenções clínicas farmacêuticas junto ao serviço de avaliação da prescrição médica
Araujo <i>et al.</i> (2017) Artigo	Intervenções farmacêuticas em uma Unidade de Terapia Intensiva de um hospital universitário	Descrever e analisar o perfil das intervenções farmacêuticas realizadas e evidenciar a importância do farmacêutico clínico intensivista em uma UTI- Adulto de um hospital público de ensino.

Fonte: Elaborado pelos autores.

O quadro 3 apresenta os estudos que fazem parte da presente revisão de literatura e dispõe as informações relevantes, como o objetivo e título de cada um deles, para correlacionar os estudos selecionados com o tema proposto do presente trabalho.

4. 1 Caracterização das interações medicamentosas no uso das cefalosporina nas unidades de Terapia Intensiva Adulto quanto a frequência estatística, origem, gravidade e efeito

Dos estudos selecionados para caracterizar as IMs no uso das cefalosporinas nas UTIs-A, um total de quatro (4) faziam menção dos medicamentos e das frequências em que a IM foi identificada, como mostra o gráfico 1.

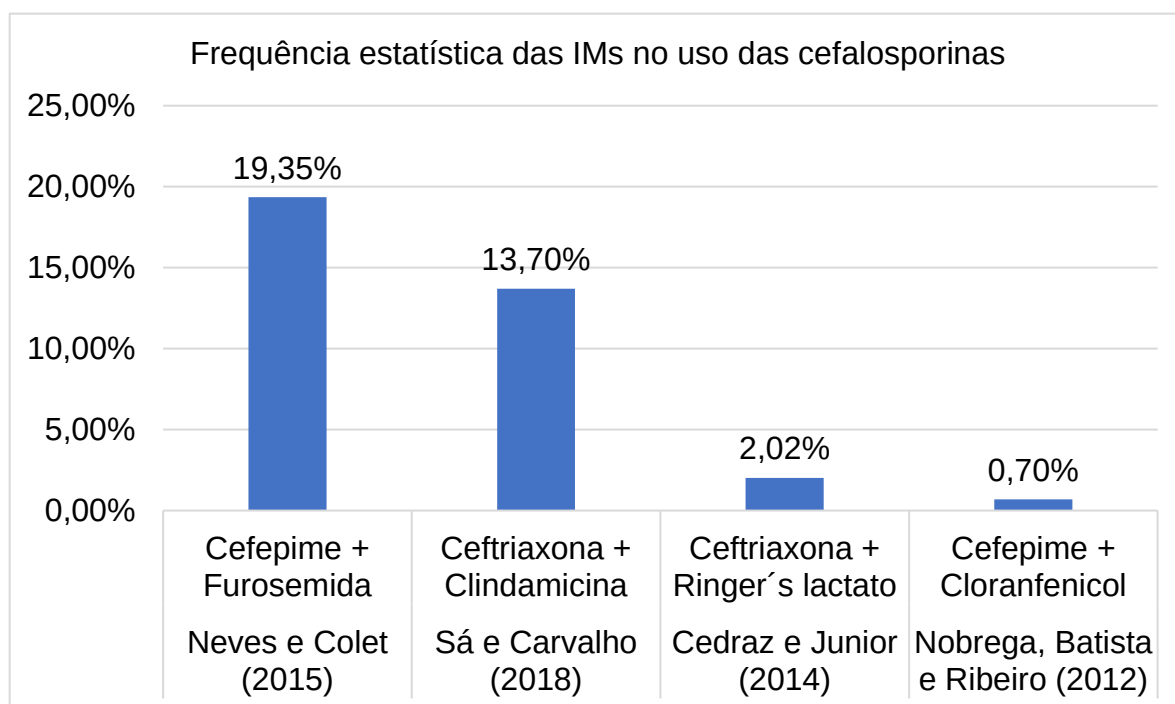


Gráfico 1 - Frequência estatística observadas nas interações medicamentosas no uso das cefalosporinas nas UTIs. Fonte: adaptado dos autores Nobrega, Batista e Ribeiro (2012); Cedraz e Junior (2014); Neves e Colet (2015); Sá e Carvalho (2018).

A interação medicamentosa do cefepime concomitante a furosemida foram as mais frequentes nos trabalhos revisados estando presente em 19,35% das IMs identificadas. O cefepime é o fármaco mais utilizado nas UTI-A na maioria dos estudos devidos as condições de infecciosidades dos pacientes que necessitam dos cuidados intensivos de antibacterianos de espectro aumentado (SOUSA; BARONI; ROESE, 2017; NOBREGA; BATISTA; RIBEIRO, 2012). A furosemida, muito utilizada em UTI com a finalidade de obter diurese nos pacientes, especialmente em pacientes com doenças cardiovasculares também é um fármaco muito envolvido em IMs sendo o mais prescrito em associação aos antibacterianos (NEVES; COLET (2015).

Trata-se de uma associação que é potencial para o risco de interação medicamentosa pelo mecanismo de origem farmacodinâmica por sinergia, de gravidade moderada, em que a furosemida pode ocasionar o aumento da nefrotoxicidade do antibacteriano, e consequentemente, comprometer o tratamento (NEVES; COLET, 2015).

Ceftriaxona mais clindamicina foram observadas 13,70% das IMs encontradas nos estudos de Sá e Carvalho (2018). A ceftriaxona é o fármaco de terceira geração das cefalosporinas o seu uso é amplo nas UTI-A pela sua capacidade de penetrar o líquido de forma satisfatória e ser eficiente no combate de meningites bacterianas, ao contrário das gerações 1 e 2 desta classe de fármacos. Ressalta-se também, que o uso de antibacterianos tem prevalência de 20 a 40% nos pacientes internados devido estarem sujeitos ao desenvolvimento de infecções, além de serem utilizados como medida preventiva (ROCHA, 2010).

A incompatibilidade observada pode resultar na diminuição da terapêutica do uso de um dos medicamentos envolvidos. Precipitações e mudança de coloração são as características mais comuns nesse tipo de interação farmacêutica (ARAUJO, 2016). As IMs físicas dão-se, como no caso ceftriaxona com clindamicina, visivelmente na produção de gás, mudança na consistência e opalescência, por ser uma IM farmacêutica, *in vitro*. Nas revisões analisadas não foi encontrada o grau de severidade e efeito no organismo, determinando uma das limitações do estudo analisado.

As IMs mais frequentes observadas nos estudos revisados, sendo elas, cefepime mais furosemida e ceftriaxona com clindamicina, podem fornecer características determinantes para atuação dos profissionais de saúde na identificação e resolução deste evento. Aos conhecer a frequência que os fármacos são envolvidos o profissional farmacêutico atenta-se a dispensação e o prescritor a prescrição, ambos com a finalidade de realizar as condutas necessárias para diminuir eventuais riscos de eventos adversos na antibioticoterapia do paciente internado.

De acordo com Cedraz e Junior (2014) a associação de ceftriaxona com ringer's lactato foi frequente em 2,02% das interações medicamentosas no uso das cefalosporinas em seu estudo. O Ringer Lactato foi prescrito com frequência relacionada a cefalosporina o que explica a possibilidade de possíveis associações. O uso concomitante desses fármacos pode resultar em potencial interação medicamentosa de origem farmacocinética, contraindicada pelo resultado no indivíduo

de formar precipitados de ceftriaxona-cálcica em órgãos alvo (CEDRAZ; JUNIOR, 2014).

Nobrega, Batista e Ribeiro (2012) em seu trabalho com o intuito de analisar o perfil dos anti-infecciosos em uma UTI de um hospital público de ensino que, durante as análises a interação medicamentosa entre cefepime e cloranfenicol foi observada uma vez com frequência de 0,7%. A associação desses fármacos é potencial para interação de origem farmacodinâmica, na qual, existe modificação da ação podendo resultar em diminuição ou até mesmo em nenhuma ação dos fármacos envolvidos (STRANDELL; WAHLIN, 2016). A gravidade é menor, porém, o efeito bactericida do cefepime fica comprometido devido ao antagonismo junto ao uso do cloranfenicol (NOBREGA, BATISTA E RIBEIRO, 2012).

Das interações observadas três são consideradas moderadas e somente uma de menor gravidade. Neste contexto, a caracterização pela gravidade permite ao profissional determinar a importância clínica das mesmas, já que os métodos de investigação dizem que as interações medicamentosas moderadas requerem alterações dos fármacos envolvidos, pois, pode levar o paciente a algum tipo de exacerbação.

4.2 Quanto a frequência estatística nas prescrições médicas no uso das cefalosporinas em UTI-A

Neves e Colet (2015) ao investigar as interações medicamentosas e perfil do uso de antimicrobianos em uma UTI-A do Rio Grande do Sul encontraram frequência estatística de prescrição em UTI-A da cefepime de 29,27% e cefazolina 14,63% entre os antimicrobianos utilizados, sendo a cefalosporina uma das classes mais utilizadas. Alvim *et al.* (2015) ao analisar os eventos adversos no uso de antimicrobianos em UTI identificaram que a ceftriaxona 20% foi a cefalosporina mais prescrita, seguida da cefepime 16%.

Nobrega, Batista e Ribeiro (2012) analisaram o uso de agentes anti-infecciosos quanto ao seu perfil e potenciais IM em uma UTI-A e observaram que os fármacos mais prescritos foram a cefepime 9,6% e ceftriaxona 5,80%. No trabalho de Sousa, Baroni e Roese (2017) ao verificarem o perfil dos antimicrobianos em um hospital público nos pacientes alocados na UTI-A encontraram uma frequência estatística de

prescrições de cefalosporina mais prevalente para o cefepime 5,4% e ceftriaxona 3,70%.

A escolha do agente farmacológico variou nos estudos analisados, observa-se periodicidades diferentes. O cefepime chegou a ser prescrito em 29,27% das vezes o que o torna usualmente comum. Destaca-se que o mesmo fármaco obteve frequência menor em demais estudos. A frequência com que os medicamentos são prescritos, mostrados no gráfico 2, é um indicador de risco na farmacoterapia, visto que, a alta quantidade de fármacos por prescrição é diretamente proporcional ao aumento de eventos adversos diante ocorrência de IMs.

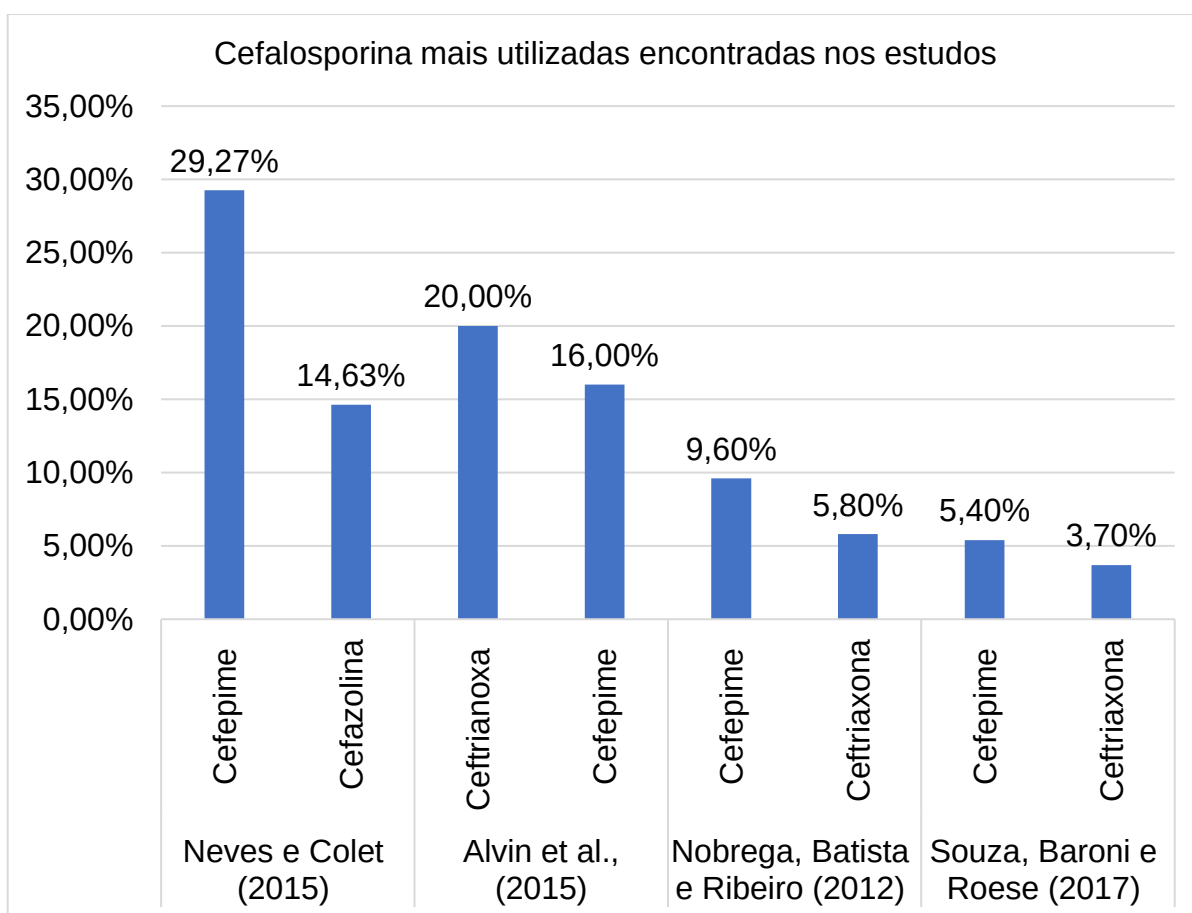


Gráfico 2 - Frequência estatísticas da cefalosporina mais utilizadas encontradas nos estudos. Fonte: adaptados dos autores Neves e Colet (2015); Alvin et al. (2015); Nobrega, Batista e Ribeiro (2012); Sousa, Baroni e Roese (2017).

A UTI é especificada na literatura como um local que é comum a pratica de muitos fármacos por prescrição devido as condições clínicas dos internados, inclusive o consumo de antibacterianos também ser significativo. Nesse cenário, a efetividades destes agentes farmacológicos dependem da qualidade das prescrições, logo, os

profissionais de saúde devem preocupar-se em melhorar as condições atuais, especialmente o farmacêutico clínico, profissional responsável pelas intervenções farmacêuticas para prevenir e evitar eventos adversos aos medicamentos (ALVIM *et al.*, 2015).

A expressiva diferença entre as frequências observadas dar-se pelas patologias identificadas nos estudos. Neves e Colet (2015) identificaram que patologias referentes ao trato urinário e respiratórios foram mais prevalentes o que explica o amplo uso. A discussão entre os estudos selecionados fornece estatísticas diferentes deixando claro que cada hospital possui suas particularidades nas prescrições de antibacterianos, mesmo na busca de serviços padronizados, é notório que enfermidades distintas e hábitos na prescrição dos médicos fornecem perfis diferentes no uso das cefalosporinas.

Observa-se a escolha do cefepime como fármaco mais utilizados nos estudos selecionados e o ceftriaxona o menos frequente. A maioria dos agentes causadores das infecções nos cuidados intensivos são provocados por bactérias mais resistentes e menos sensíveis aos fármacos de primeira escolha farmacoterapêutica, desta forma, o uso do cefepime, 4º geração das cefalosporinas, é empregada pelo seu amplo espectro. Logo, o uso desse fármaco em frequência muito alta pode trazer complicações futuras na antibioticoterapia de cepas resistentes, pois, este medicamento é de uso mais restrito.

4.3 Controle das interações medicamentosas nas Unidades de Terapia Intensiva Adulto

Os antibacterianos são amplamente empregados nas UTI-A e sua utilização e denominada de alto risco, devido a quantidade de fármacos prescritos e a exposição a bactérias multirresistentes. Os perfis dos pacientes analisados pelo farmacêutico corroboram com o maior número de IMs identificadas e posterior manejo pela relevância clínica na determinação de quais são importantes ou não (PILAU; HEGELE; HEINECK, 2014). Desta forma, o farmacêutico possui atribuições nos níveis educativos, operacional e de planejamento, logo, a farmácia é um dos pilares importantes para o controle das infecções hospitalares (GOMES; REIS, 2000; STORPIRTIS, *et al.*, 2008).

Pilau; Hegele e Heineck (2014) com o propósito de revisar a literatura sobre as intervenções do profissional farmacêutico clínico em UTI-A observaram que as interações medicamentosas é um tema frequente na prática clínica e causa de grande número de intervenções. Este profissional atua nas unidades de cuidado intensivos dispondo de uma vasta prestação de serviços e o resultado são benefícios ao paciente, pois, sua formação técnica o permite ter domínio profundo da origem, gravidade e efeito das interações medicamentosas.

Em seu trabalho, Dias *et al.* (2018) identificaram, de modo geral sem dividir por classes de medicamentos, que os fármacos interagentes somaram quase metade das intervenções realizadas pelos farmacêuticos clínicos ao serviço de análises das prescrições médicas do hospital, além de números expressivos de intervenções devido a incompatibilidade de associações de medicamentos. Os autores ressaltam ainda que boa parte das intervenções aceitas estavam inseridas as IM de gravidade maior. Aszalos (2007) contextualiza que o processo até o desenvolver de uma interação é determinante, a melhor conduta inicia pela importância clínica, seja ela pela gravidade ou pelos mecanismos envolvidos.

O sucesso da farmacoterapia de agentes infecciosos em pacientes internados é busca constante dos serviços hospitalares. Para o controle de eventos adversos relacionados aos medicamentos as estratégias vão desde da sua escolha, a dispensação, bem como, a administração, logo, o envolvimento técnico de uma equipe de saúde se faz necessário para êxito deste serviço.

No estudo de Araujo *et al.* (2017) constataram que as incompatibilidades medicamentosas foram responsáveis pelo maior número de intervenções. As interações farmacêuticas também merecem atenção, pois, alteração nas características físico-químicas dos fármacos pode resultar em inativação de um ou ambos princípios ativos constituintes da preparação farmacêutica e acarretar alterações que, quando administrados nos pacientes, pode leva-lo a prejuízos consideráveis e até mesmo a óbito (ARAUJO, 2016; ARAUJO *et al.*, 2017).

Araujo *et al.* (2017) observaram o aumento no número de intervenções na UTI pela inclusão do profissional farmacêutico a atribuições exclusivas a essa área de atuação, isso só é possível requerendo controle de serviços assistenciais em conjunto a equipe de profissionais voltado ao cuidado com o paciente.

Em conjunto do que foi observado nos estudos os autores Dias *et al.* (2018) e Araujo *et al.* (2017) reforçam que o trabalho de farmácia clínica em promover as

assistências necessárias no uso de medicamentos colabora, e muito, com a equipe dos profissionais de saúde, pois, resolubilidade no desenvolver de eventos adversos devido as possíveis interações medicamentosas é fundamental na diminuição do tempo de internação de pacientes que precisam de cuidados intensivos e, como resultado, otimização de gastos nas internações prolongadas.

Nesse contexto, faz-se necessário a atuação do farmacêutico junto a equipe multiprofissional de saúde e que ambos conciliem habilidades e reflexões a respeito dos possíveis problemas que as interações medicamentosas possam acarretar, de modo que, o cuidado clínico do paciente seja abraçado pelos serviços do farmacêutico, não somente nas UTI-A, mas em demais âmbitos dos hospitais. É importante destacar que a excelência destes serviços vai além das habilidades humanas sobre conhecimentos de farmacologia, mas de estruturas satisfatórias para atender as gravidades existentes.

5 CONCLUSÃO

As Unidades de Terapia Intensiva Adulto possuem particularidades que as caracterizam de maneira singular na recuperação de indivíduos com problemas complexos de saúde. Complicações referente a medicamentos são frequentes seja ele na prescrição, na distribuição e administração.

As interações medicamentosas é um tema bastante discutido nos estudos utilizando medicamentos, pois, a estratégia de utilizar mais de um fármaco na farmacoterapia é comum, principalmente nas UTIs. As cefalosporinas, a exemplo, possuem várias gerações de substâncias e seu uso é significativo por serem resistentes as betalactamases e ativas contra bactérias gram-negativas e gram-positivas.

O presente trabalho buscou caracterizar as interações medicamentosas no uso das cefalosporina nas Unidades de Terapia Intensiva Adulto quanto a frequência estatística, origem e gravidade em trabalhos publicados em periódicos brasileiros, bem como, a frequência estatística nas prescrições médicas no uso das cefalosporinas em UTI-A e por fim, discutir o controle das interações medicamentosas nas Unidades de Terapia Intensiva Adulto.

Conclui-se que a interação medicamentosa entre cefepime mais furosemida foi frequente 19,35%, de origem farmacodinâmica, gravidade moderada e efeitos nefrotóxicos, sendo a mais observada nos trabalhos revisados. Seguidos de ceftriaxona com clindamicina 13,70% de origem farmacêutica e gravidade e efeito não encontrados na revisão da literatura, ceftriaxona mais ringer's lactato 2,02% de origem farmacocinética, gravidade contraindicada e efeito de formar precipitados de ceftriaxona-cálcica em órgãos alvo, e por último, cefepime junto com cloranfenicol 0,70% de origem farmacodinâmica, gravidade menor e efeito de antagonismo

Observou-se como fármaco mais frequente estatisticamente nas prescrições médicas no uso das cefalosporinas em UTI-A foi o cefepime 29,27%. Foi encontrado números do mesmo medicamento com frequência menor influenciado por diferentes patologias nos estudos revisados.

O controle pela relevância clínica é a mais indicada para conter as interações medicamentosas. As IMs podem ter assistências de uma equipe de profissionais de saúde para sua resolubilidade, pois, os eventos adversos provocados por elas podem causar exarcebações nos pacientes que necessitam de cuidados intensivos. Quando

analisadas por farmacêuticos é observado um maior número de IMs identificadas e maiores quantidades de condutas para resolução deste desfecho, pois, este profissional consegue determinar os eventos importantes ou não e, desta forma, otimizar o uso dos medicamentos.

A farmácia hospitalar é um dos pilares para o controle da dispensação dos medicamentos e infecções hospitalares. Os farmacêuticos possuem atribuições nos níveis educativos, operacional e de planejamento e estes profissionais atuam nas unidades de cuidado intensivos dispondo de uma vasta prestação de serviços e os resultados são benefícios ao paciente, pois, sua formação técnica o permite identificar e determinar, com a participação da equipe médica, a melhor conduta nas IMs no uso das cefalosporinas quanto sua origem, gravidade e o efeito.

REFERÊNCIAS

ALVIM, M. M.; SILVA, L. A.; LEITE, I. C. G.; MARCELO SILVA SILVÉRIO, M. S. Eventos adversos por interações medicamentosas potenciais em unidade de terapia intensiva de um hospital de ensino. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27(4):353-359. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2015000400353&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 12 abr. 2021, 15:51:22.

ARTEAGA, K, PANDURO-CORREA, V, SALVATIERRA, J. F, DAMASO-MATA, B. Adecuada prescripción antimicrobiana em servicios de medicina interna en un hospital público de Perú. *Acta méd. Peru*, 2016; 33(4):275-281. Disponível em: <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S172859172016000400003&script=sci_abstract>. Acesso em: 05 abr. 2021, 15:27:33.

ASZALOS, A. Drug–drug interactions affected by the transporter protein, P-glycoprotein (ABCB1, MDR1). I. Preclinical aspects. *Drug Discov Today* 2007; (19/20): 833-837. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17933684/>>. Acesso em: 17 ago. 2020, 23:01:02.

ARAUJO, R. C. Interações Medicamentosas *In*: SILVA, P. Farmacologia. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

ARAUJO, C. E. P. Interações Medicamentosas. *In*: SANTOS, P. C. J. de. Atenção Farmacêutica: contexto atual, exames laboratoriais acompanhamento farmacoterapêutico / editor Paulo Caleb Júnior de Lima Santos -- São Paulo: Editora Atheneu, 2016.

ARAUJO, E. O.; VIAPIANA, M.; DOMINGUES, E. A. M.; OLIVEIRA, G. S.; POLISEL, C. G. Intervenções farmacêuticas em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo* v.8 n.3 25-30 jul./set. 2017. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/325026770_intervencoes_farmaceuticas_e_m_uma_unidade_de_terapia_intensiva_de_um_hospital_universitario>. Acesso em: 15 abr. 2021, 11:05:50.

BACA, Q. J.; GOLAN, D. E. Farmacocinética *in*: GOLAN, D. E.; TASHJIAN, A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 3ª ed – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

BACHMANN, K. A.; LEWIS, J. D.; FULLER, M. A.; BONFIGLIO, M. F. Interações Medicamentosas. 2. ed. Barueri, 2006, 887p.

BARROS, A. J. P.; LEHFELD, N. A. S. Projeto de pesquisa: propostas metodológicas. 13. ed. Rio de Janeiro: Vozes, 2002.

BATES, D.W; TEICH, J.M.; LEE, J.; SEGER, D.; KUPERMAN, G.J.; MALUF, N. The impact of computerized physician order entry on medication error prevention. *J Am Med Inform Assoc*, v.6, n. 4, p.313-21, 1999. Disponível em:

<<https://academic.oup.com/jamia/article/6/4/313/848738>>. Acesso em: 04 jan. 2021, 21:12:36.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Técnica e Multidisciplinar de Atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (COMARE). Formulário Terapêutico Nacional 2010. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2010.pdf>. Acesso em: 04 jan. 2021, 21:22:12.

CARVALHO, S. K S DE. Prevalência De Potenciais Interações Medicamentosas Em Pacientes Internados Na Unidade De Clínica De Cardiologia De Um Hospital Terciário. orientador Emília Vitória da Silva. -- Brasília, 2015. 49 p. Disponível em: <https://bdm.unb.br/bitstream/10483/10958/1/2015_SarahKellySouzadeCarvalho.pdf>. Acesso em: 03 jul. 2020, 22:58:59.

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. Rev Soc Bras Clin Med. 2014 abr-jun;12(2):xx-xx. Disponível em: <<http://www.sbcm.org.br/ojs3/index.php/rsbcm/article/view/66>>. Acesso em: 12 abr. 2021, 16:00:00.

GUMBO, T. Princípios gerais do tratamento antimicrobiano *In*: BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; BJÖRN C. KNOLLMANN, B. C. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman [recurso eletrônico]. 12. ed. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre: AMGH, 2012.

DECK, D. H; PHARMD; WINSTON, L. G *In*: Katzung, B. G; TREVOR, A. J. Farmacologia básica e clínica. 13. ed. – Porto Alegre: AMGH, 2017.

DEVERS, R.; DALLAS, S.; DICKMANN, L. J.; FAHMI, O. A.; KENNY, J. R. KRAYNOV, E. Critical review of preclinical approaches to investigate cytochrome p450-mediated therapeutic protein drug-drug interactions and recommendations for best practices: a white paper. Drug Metab Dispos 2013; 41(9): 1598-1609. Disponível em: <<https://dmd.aspetjournals.org/content/41/9/1598.long>>. Acesso em: 18 ago. 2020, 23:40:15.

DIAS, D.; WIESE, L. P. L.; PEREIRA, E. M.; FERNANDES, F. M. Avaliação de Intervenções Clínicas Farmacêuticas em uma UTI de um hospital público de Santa Catarina. Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde 2018; 9(3):e093.005. Disponível em: <<https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:K0LscslgW4gJ:https://rbf.hss.org.br/sbrafh/article/download/326/363/+&cd=1&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>>. Acesso em: 15 abr. 2021, 11:04:55.

DICASTRI, A.; JACQUOT, J.M.; HEMMI, P.; MOATI, L.; ROUY, J.M.; COMPAN B. Drug Interactions – A study of 409 prescriptions at discharge from geriatric hospitalization. Therapie, v. 50, n.3, p. 259-264, 1995. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7667810/>>. Acesso em: 04 jan. 2021, 21:19:59.

FUCHS, D. F. Farmacodinâmica. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. Farmacologia clínica e terapêutica. 5. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

FUHR, U. Improvement in the handling of drug–drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64: 167-171. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-007-0436-8>>. Acesso em: 19 ago. 2020, 00:10:15.

GOMES, M. J. V de M; REIS, A. M. M. Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em Farmácia Hospitalar. 1a edição, São Paulo, Atheneu, 2000.

GUTHRIE, S. K.; STOYSICH, A. M.; BADER, G.; HILLEMANN, D. E. Hypothesized interaction between valproic acid and warfarin. *J Clin Psychopharmacol*, 1995, 15:138–139. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7782487/>>. Acesso em: 18 ago. 2020, 23:10:00.

HOEFLE, R.; WANNMACHER, L. Interações Medicamentosas. Secretaria de ciência, tecnologia e insumos estratégicos/MS – FTN, 2011. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=download&alias=1316-interacoes-medicamentos-uso-razional-medicamentos-temas-selecionados-n-4-6&category_slug=assistencia-farmaceutica-958&Itemid=965>. Acesso em: 16 jul. 2020, 21:32:02.

HORN, J. R. Interações medicamentosas importantes e seus mecanismos. In: KATZUNG, B. G; TREVOR, A. J. Farmacologia básica e clínica. 13. ed. – Porto Alegre: AMGH, 2017.

HUSSAR, D.A Drug Interactions. In: GENNARO, A.R. Remington: the science and practice of pharmacy. 20ed., Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p.1746-61.

MORALES-OLIVAS, F. J.; ESTAÑ, L. Interacciones medicamentosas. Nuevos aspectos. *Med Clin (Barc)* 2006; 127 (7): 269-275. <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775306722242>>. Acesso em: 20 ago. 2020, 13:10:20.

NEVES, C.; COLET, P. Perfil de uso de antimicrobianos e suas interações medicamentosas em uma uti adulto do Rio Grande do Sul. *Rev Epidemiol Control Infect.* 2015;5(2):65-71. Disponível em:<https://redib.org/Record/oai_articulo733796-perfil-de-uso-de-antimicrobianos-e-suas-intera%C3%A7%C3%B5es-medicamentosas-em-uma-uti-adulto-do-rio-grande-do-sul>. Acesso em: 12 abr. 2021, 16:11:00.

NOBREGA, R. C.; BATISTA, L. M.; RIBEIRO, N. K. R. Perfil de utilização de anti-infecciosos e interações medicamentosas potenciais em unidade de terapia intensiva. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde.* São Paulo v.3 n.3 28-32 jul./set. 2012. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/rbti/v27n4/0103-507X-rbti-27-04-0353.pdf>>. Acesso em: 12 abr. 2021, 15:48:55.

OLIVEIRA, D. S. Interação Medicamentosa: Parte I. Digitalizado do original: Caderno de Farmácia, v. 2, n. 1, p. 3-20, 1986. Disponível em:

<https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1339872233CdF_v2_n1_p03_20_1986.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2020, 12:50:30.

OSTERHOUDT, K. C.; PENNING, T. M. Toxicidade por fármacos e envenenamento. *In*: BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; BJÖRN C. KNOLLMANN, B. C. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman, 12. ed. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre: AMGH, 2012.

OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. Interação medicamentosa. *In*: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. Farmacologia clínica e terapêutica. 5. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

PILAU, R.; HEINECK, I.; HEGELE, V. Papel do farmacêutico clínico em unidade de terapia intensiva para adultos: uma revisão da literatura. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo* v.5 n.1 19-24 jan./mar. 2014. Disponível em: <<https://www.rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/182>>. Acesso em: 21 abr. 2021, 11:50:22.

ROCHA, H. Cefalosporinas *In*: SILVA, P. Farmacologia. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

RUIZ, A. M; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. Medicamentos: falando de qualidade. Rio de Janeiro: Associação Brasileira Interdisciplinar de Aids; 2008. Disponível em: <<http://www.bibliotecadigital.abong.org.br/bitstream/handle/11465/616/21.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 20 ago. 2020, 15:30:25.

SÁ, L. S.; CARVALHO, R. M. C. Incompatibilidades medicamentosas em unidade de terapia intensiva adulto de um hospital universitário. III Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde, Campina Grande - PB de 13 a 15 de junho de 2018. Disponível em: <http://www.editorarealize.com.br/editora/anais/conbracis/2018/TRABALHO_EV108MD4SA3ID204009052018213334.pdf>. Acesso em: 21 abr. 2021, 11:51:23.

SECOLI, S, R. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. *Rev Esc Enf USP*, v.35, n. 1, p. 28-34, mar. 2001. Disponível em: <<http://www.ee.usp.br/reeusp/upload/html/560/body/v35n1a04.htm>>. Acesso em: 06 set. 2020, 18:08:59.

SILVA, P. Farmacologia. 8. ed.- Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

SMITH RD.; COAST, J.; MILLAR, M. R.; WILTON, P.; KARCHER, A. Cost effectiveness analysis: interventions against anti-microbial resistance. Interim report to the Global Forum for Health Research. 2001 (in preparation). Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/66936> 01/04/2021>. Acesso em: 05 abr. 2021, 13:14:35.

SOUZA, F. C.; BARONI, M. M. F.; ROESE, F. M. Perfil de utilização de antimicrobianos na unidade de terapia intensiva de um hospital público. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde (ISSN 2316-7750) São Paulo* v.8 n.4 37-44 out./dez. 2017. Disponível em: <<https://rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/306>>. Acesso em: 12 abr. 2021, 16:25:00.

STORPIRTIS, S.; MORI, A. L. P. M.; YOCHIY, A.; RIBEIRO, E.; PORTA, V. O. Farmacêutico na Comissão de Controle de Infecção Hospitalar. *In*: BISSON, M. P. Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

STRANDELL, J.; WAHLIN, S. Pharmacodynamic and pharmacokinetic drug interactions reported to VigiBase, the WHO global individual case safety report database. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67 (6): 633-641. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00228-010-0979-y>>. Acesso em: 30 jul. 2020, 17:25:20.

TANG, C.; LIN, J. H.; LU, A. Y. H. Metabolism-based drug-drug interactions: what determines individual variability in cytochrome P450 induction? *Drug Metab Disp* 2005; 33: 603-613. Disponível em: <<https://dmd.aspetjournals.org/content/33/5/603.short>>. Acesso em: 29 jul. 2020, 13:01:50.

TEIXEIRA, E. As três metodologias: acadêmica, da ciência e da pesquisa. 7. ed. Petrópolis, RJ: Vozes, 2010.

WANNMACHER, I. Processos farmacocinéticos. *In*: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. Farmacologia clínica e terapêutica. 5. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

WILLIAM, A. PETRI, J. R. Penicilinas, cefalosporinas e outros antibióticos β -lactâmicos. *In*: BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; BJÖRN C. KNOLLMANN, B. C. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman [recurso eletrônico]. 12. ed. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre: AMGH, 2012.

WHO. Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2. disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66860/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.2.pdf;jsessionid=53BF5FAB9FD5AEA9FA423EE14A74156A?sequence=1>. Acesso em: 01 abr. 2021, 15:29:30.

YUNES, L. P.; COELHO, T. A.; ALMEIDA, S. M. Principais interações medicamentosas em pacientes da uti-adulto de um hospital privado de Minas Gerais. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde*. São Paulo, v.2 n.3 23-26 set./dez. 2011. Disponível em: <<http://rbfhss.saude.ws/revista/arquivos/RBFHSSV2N3%20artigo04.pdf>>. Acesso em: 16 jul. 2020, 22:04:03.