

Campus Realengo

Graduação em Farmácia

Karoline Roque Carino

Interações medicamentosas com
antimicrobianos utilizados em Unidade
de Terapia Intensiva: uma breve
revisão de literatura

Rio de Janeiro

2021

Karoline Roque Carino

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM ANTIMICROBIANOS
UTILIZADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA: UMA BREVE
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof^a Dr^a Thais Emanuelle
Tavares Pompeu de Lima

Rio de Janeiro
2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação.

Elaborada por Karina Barbosa dos Santos

Bibliotecária - CRB 7 n° 6212

C277

Carino, Karoline Roque

Interações medicamentosas com antimicrobianos utilizados em Unidade de Terapia Intensiva: uma breve revisão de literatura / Karoline Roque Carino, 2021.

48f.:il.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Farmácia) Instituto Federal do Rio de Janeiro, 2021.

Orientador(a): Profª Dra. Thais Emanuelle Tavares Pompeu de Lima

1. Interações medicamentosas. 2. UTI. 3. Antimicrobianos. I. Instituto Federal do Rio de Janeiro. Campus Realengo. II. Lima, Thais Emanuelle Tavares Pompeu de. III. Título.

COBIB/CReal

CDU 615

KAROLINE ROQUE CARINO

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS
EMUNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA: UMA BREVE REVISÃO DE
LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Instituto Federal do Rio
de Janeiro como requisito parcial para a
obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia.

Aprovado em: 09/02/2022.

Banca Examinadora



Prof. Dsc. Thais Emanuelle Tavares Pompeu de Lima (Orientadora)
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)



Prof. Dsc. Elisa Suzana Carneiro Pôças – (Membro Interno)
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)



Prof. Dsc. Mariana Martins Gomes Pinheiro (Membro Interno)
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)



Prof. Dsc. Samara Ramalho Matta (Membro Suplente Interno)
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pois sem Ele eu não teria chegado até aqui. Graças ao cuidado dEle pela minha vida e pela vida da minha família que tive forças para continuar nessa caminhada. Tudo para Ele e por meio dEle.

Aos meus queridos e amados pais, Claudia Roque e Ualter Carino, por todos os ensinamentos, amor, carinho e incentivo, por sempre acreditarem em mim e por não terem me deixado desistir ao longo dessa caminhada. Sem vocês eu não seria quem sou hoje. O apoio de vocês me deu forças para continuar.

Agradeço ao meu saudoso avô Antônio, que nunca mediu esforços para me ajudar e foi um dos meus maiores incentivadores. E também a minha saudosa avó Sirlene, por todo amor e cuidado, sua partida me fez chegar até os caminhos da Farmácia.

Aos meus amigos do IFRJ, vocês são mais que especiais, agradeço por todos os momentos de felicidade que passamos ao longo da graduação. Em especial, quero agradecer a Jéssica, Carlyne, Lucas e Breno que estiveram comigo durante todo esse tempo, segurando a minha mão, compartilhando momentos, choros e alegrias. Sem vocês a graduação não teria sido tão especial.

Agradeço a minha orientadora Prof^a Dr^a Thais Pompeu por toda a paciência, carinho e cuidado comigo durante a escrita desse projeto. Sua orientação e auxílio foram essenciais para mim.

Ao meu noivo, Sérgio Luís, por acreditar em mim e segurar minha mão em todos os momentos, por me incentivar e me amar. Grata pela sua paciência e apoio em todas as horas.

A minha amiga, Camilla, que sempre me incentivou e acreditou no meu potencial desde o ensino médio. Você foi fundamental na minha caminhada.

Agradeço a minha irmã, Juliana, e minhas primas, Isabelle e Wally, por todo apoio nessa reta final, por sempre me apoiarem e pela amizade incondicional.

Aos meus professores, por todos os conhecimentos transmitidos e ensinamentos. Sem vocês eu não teria chegado até o fim.

A todos os meus familiares e amigos que, de alguma forma, contribuíram para que eu chegasse até aqui, o meu muito obrigada, por tudo!

CARINO, K. R. *Interações medicamentosas com antimicrobianos utilizados em Unidade de Terapia Intensiva: uma breve revisão de literatura*. 49 p. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), *Campus Realengo*, Rio de Janeiro – RJ, 2021.

RESUMO

Interações medicamentosas (IMs) são eventos em que os efeitos de um determinado fármaco podem ser alterados pela presença de outro fármaco, podendo ter um aumento na sua toxicidade ou redução dos seus efeitos terapêuticos, afetando diretamente o tratamento do paciente (BERTOLLO; DEMARTINI; PIATO, 2013). Essas interações podem ser classificadas como farmacocinéticas, farmacodinâmicas ou farmacêuticas (físico-químicas) e podem ser classificadas também quanto a sua gravidade, podendo ser leve, moderada, grave ou contraindicada. O risco de ocorrência de IM cresce proporcionalmente ao número de fármacos que é prescrito ao paciente. Em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), devido a complexidade no tratamento ao paciente no estado grave, o número de medicamentos por paciente é maior, podendo chegar à média de 15 medicamentos por paciente e, na maioria das vezes, esses medicamentos são administrados simultaneamente, logo, pacientes internados em UTI apresentam um maior risco de ocorrência de IM (MOURA *et al.*, 2016; SILVA; DAMASCENA, 2017; TINIDO; LOPES-ORTIZ, 2020). Os antimicrobianos são uma das classes terapêuticas mais prescritas em hospitais, principalmente em UTIs, tanto para tratamento de infecções quanto para uso profilático, sendo eles participantes de grande parte das interações medicamentosas que ocorrem neste setor. A ocorrência de interações medicamentosas interfere na terapêutica do paciente, podendo trazer riscos a sua saúde, pois muitos fármacos podem ter sua toxicidade aumentada ou até mesmo não ter o efeito terapêutico esperado, ocasionando um aumento no tempo de internação do paciente e também nos custos do seu tratamento. Deste modo, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre as principais e as mais frequentes IMs que ocorrem em UTIs, envolvendo a classe dos antimicrobianos. Este trabalho teve também como objetivo discutir sobre a classificação e os mecanismos de interação, além de ressaltar o papel do farmacêutico clínico dentro das Unidades de Terapia Intensiva e sua importância na diminuição das interações medicamentosas e suas consequências.

Palavras-chave: Interações medicamentosas. Antimicrobianos. Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

CARINO, K. R. *Drug interactions with antimicrobials used in the Intensive Care Unit: a brief literature review*. 49 p. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), *Campus Realengo*, Rio de Janeiro – RJ, 2021.

ABSTRACT

Drug interactions are events in which the effects of a particular drug can be altered by the presence of another drug, which may increase its toxicity or reduce its therapeutic effects, directly affecting the patient's treatment (BERTOLLO; DEMARTINI; PIATO, 2013). The drug interactions can also be classified as pharmacokinetic, pharmacodynamic or pharmaceutical (physicochemical) and can be classified as mild, moderate, severe or contraindicated. The risk of occurrence of drug interactions increases proportionally to the number of drugs prescribed to the patient. In Intensive Care Units (ICUs), due to the complexity in the treatment of critically ill patients, the number of medications per patient is higher, reaching an average of 15 medications per patient and, in most cases, administered simultaneously, therefore, patients admitted in the ICU have a higher risk of drug interactions occurrence (MOURA *et al.*, 2016; SILVA; DAMASCENA, 2017; TINIDO; LOPES-ORTIZ, 2020). Antimicrobials are one of the most prescribed therapeutic classes in hospitals, especially in ICUs, both for the treatment of infections and for prophylactic use, and they are participants in most drug interactions that occur in this sector. The occurrence of drug interactions interferes with the patient's therapy, which can bring risks to his health, as many drugs may have their toxicity increased or even not have the expected therapeutic effect, causing an increase in the patient's hospitalization time and also in the costs of the treatment. Thus, the present study aimed to review the literature on the main and most frequent drug interactions that occur in ICUs, involving the class of antimicrobials. This study also aimed to discuss the classification and mechanisms of drug interactions, in addition to highlighting the role of the clinical pharmacist within the Intensive Care Units and their importance in reducing drug interactions and their consequences.

Keywords: Drug interactions. Antimicrobials. Intensive Care Unit (ICU).

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Antimicrobianos mais prescritos em UTI de acordo com os estudos.....	21
TABELA 2 – Antimicrobianos e suas principais interações medicamentosas.....	23

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	9
1.2 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM UTI	9
1.3 ANTIMICROBIANOS: IMPORTÂNCIA, USO EM UTI E PRINCIPAIS CLASSES UTILIZADAS.....	10
1.4 A IMPORTÂNCIA DO FARMACÊUTICO CLÍNICO	14
2 DESENVOLVIMENTO	16
2.1 OBJETIVOS	16
2.1.1 GERAL	16
2.1.2 ESPECÍFICOS	16
2.2 METODOLOGIA.....	17
2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
2.3.1 RESULTADOS DA REVISÃO BIBLIOGRAFICA	18
2.3.2 RELAÇÃO ENTRE IMs E O NÚMERO DE FÁRMACOS PRESCRITOS	19
2.3.3 ANTIMICROBIANOS MAIS PRESCRITOS EM UTIs	19
2.3.4 PRINCIPAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM ANTIMICROBIANOS EM UTI	22
2.3.5 CLASSIFICAÇÃO E MECANISMOS DAS PRINCIPAIS INTERAÇÕES	24
2.3.6 MECANISMOS GERAIS DE IM COM ANTIMICROBIANOS	33
2.3.7 CONSEQUÊNCIAS DAS IMs	36
2.3.8 PAPEL DO FARMACÊUTICO CLÍNICO	37
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
REFERÊNCIAS	42

1 INTRODUÇÃO

1.1 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamentosas (IM) são processos que ocorrem quando os efeitos de um determinado fármaco são alterados quantitativamente ou qualitativamente pela presença de outro, podendo aumentar a toxicidade do fármaco ou reduzir seus efeitos terapêuticos (GASPAR *et al.*, 2021; SILVA *et al.*, 2018; SOUSA *et al.*, 2019; VILAÇA *et al.*, 2021;).

A maioria dos medicamentos possui a capacidade de interagir entre si quando em associação e, por isso, no momento da prescrição de algum medicamento esse fato deve ser levado em consideração, pois uma IM modifica o resultado terapêutico esperado (PIEIDADE *et al.*, 2015). Em muitos casos, a interação é feita para se alcançar um efeito terapêutico desejável ou até mesmo para reduzir um evento adverso, porém, em muitas situações, as interações que ocorrem não são propositais. Essas interações podem levar danos ao paciente, levando os impactos na sociedade e também aos serviços de saúde que terão um aumento em sua demanda ocasionada por tais agravos (TEIXEIRA; MAXIMO, 2021).

Tais interações medicamentosas podem ser classificadas em: interações físico-químicas, interações farmacocinéticas e interações farmacodinâmicas. As interações físico-químicas causam alteração das características organolépticas dos medicamentos, modificando a cor, forma física e consistência. As interações farmacocinéticas alteram as características de absorção, distribuição, metabolismo e excreção; e as farmacodinâmicas vão alterar a ação e efeito do fármaco, podendo ocasionar um antagonismo, um sinergismo ou até mesmo aumentar a toxicidade de um deles (FUCHS; WANNMACHER, 2017). Além disso, as IMs podem ser classificadas quanto a sua gravidade, podendo ser: leves, moderadas, graves e contraindicadas (SILVA; DAMASCENA, 2017; SOUSA *et al.*, 2019).

1.2 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM UTI

A Unidade de Terapia Intensiva (UTI) é o setor hospitalar que tem como uma das principais características a complexidade do tratamento ao paciente em estado

grave. No Brasil, as primeiras UTIs foram criadas entre o final da década de 60 e início da década de 70. Neste setor, o consumo de medicamentos é maior, podendo até chegar à média de 15 medicamentos prescritos por paciente devido à gravidade das condições clínicas em que os pacientes internados em UTI se encontram. (MOURA *et al.*, 2016; SILVA; DAMASCENA, 2017; TINIDO; LOPES-ORTIZ, 2020).

Devido a este fato, os pacientes internados em UTIs apresentam um risco mais alto de ocorrência de IMs, visto que, na maioria das vezes, esses medicamentos são administrados simultaneamente (GOMES; BEZERRA; OLIVEIRA, 2019). As associações simultâneas de diversos fármacos são algo que acontece com frequência na prática clínica, visando a melhoria da eficácia terapêutica do paciente (ARAUJO *et al.*, 2020; GOMES; BEZERRA; OLIVEIRA, 2019). Em alguns casos, a interação entre os fármacos administrados pode gerar reações adversas indesejáveis e, conseqüentemente, aumentar o custo do tratamento do paciente e o tempo de internação (SILVA *et al.*, 2018).

1.3 ANTIMICROBIANOS: IMPORTÂNCIA, USO EM UTI E PRINCIPAIS CLASSES UTILIZADAS.

Os agentes antimicrobianos refletem o avanço da medicina moderna, pois possuem uma atividade poderosa contra muitas doenças infecciosas que outrora eram consideradas incuráveis e letais. Essa atividade dos antimicrobianos é decorrente de sua seletividade para alvos que são exclusivos de alguns microrganismos ou que são mais importantes nestes do que nos seres humanos (KATZUNG, 2017).

As bactérias foram identificadas pela primeira vez por volta de 1670 por Van Leeuwenhoek, mas foi somente no século XIX, após os experimentos de Louis Pasteur, que foi sugerido a possibilidade desses microrganismos serem responsáveis por causar infecções. O pesquisador Paul Ehrlich, conhecido por ser o pai da quimioterapia, foi o responsável pelo conceito de que uma substância química poderia vir a interferir no crescimento de microrganismos quando em concentrações toleradas pelo hospedeiro. Foi então em 1910 que ele desenvolveu o primeiro antibiótico sintético, o salvarsan, usado contra sífilis. Mas o grande marco no

tratamento das infecções bacterianas aconteceu com a descoberta da penicilina, em 1928 por Alexander Fleming (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

A introdução desses agentes na terapêutica foi um grande avanço para a saúde pública, visto que as doenças infecciosas sempre foram um problema para saúde (NOBREGA; BATISTA; RIBEIRO, 2012). Porém, a utilização desses de forma crescente e até indiscriminada, iniciou casos de resistência microbiana associada ao seu uso, ou seja, o aparecimento de microrganismos super-resistentes, causando um aumento de internações hospitalares em decorrência de efeitos adversos, aumentando também o tempo de internação (OLIVEIRA; MUNARETTO, 2010).

Os antimicrobianos são fármacos que vão agir sobre os microrganismos e suas ações podem levar a inibição do seu crescimento e/ou a sua morte. São classificados como bactericidas, quando irão causar a morte da bactéria, ou bacteriostáticos, quando irão causar a inibição do crescimento bacteriano. Os principais alvos desses agentes são: as enzimas envolvidas na síntese de parede celular das bactérias, as enzimas envolvidas na síntese de nucleotídeos e replicação do DNA, os ribossomos bacterianos e a maquinaria de replicação do DNA das bactérias (KATZUNG, 2017). Eles são uma das principais classes de medicamentos prescritos no âmbito hospitalar e um dos principais responsáveis por eventos adversos, isso devido ao seu uso irracional e a sua associação a terapias medicamentosas (ARAÚJO *et al.*, 2020). São prescritos em hospitais tanto para indicação terapêutica quanto profilática e, atualmente, eles são responsáveis por cerca de 20% a 50% do custo total dos medicamentos utilizados em hospitais (NOBREGA; BATISTA; RIBEIRO, 2012).

Uma das estratégias terapêuticas mais frequentemente utilizada em UTIs é a prescrição de antimicrobianos. Esse fato é devido às patologias que acometem o paciente internado e o risco de infecções intra-hospitalares (VEGA *et al.*, 2015). As Unidades de Terapia Intensiva (UTI) são locais que possuem uma maior possibilidade de disseminação de cepas de microrganismos resistentes visto que os antimicrobianos são amplamente utilizados (NEVES; COLET, 2015). Neste setor, os pacientes internados fazem uso de tratamentos prolongados e, geralmente, a maioria receberá algum antimicrobiano durante seu período de internação. (ALVIM *et al.*, 2015). A escolha do antimicrobiano adequado deve ser baseada em vários critérios, como: os resultados obtidos nos exames microbiológicos e bioquímicos do paciente, seu histórico clínico, resultado de exames de imagem, ligados às

evidências sobre os desfechos associados aos dados coletados dos itens acima (ARAÚJO *et al.*, 2020).

O uso de combinações de antimicrobianos é uma estratégia favorável para o aumento da eficácia e para o controle de uma possível evolução da resistência, ou seja, a combinação dos fármacos vai exercer sobre as células efeitos que podem ser ampliados ou enfraquecidos apresentando dessa forma interações sinérgicas ou antagônicas (BOLLENBACH, 2015).

O uso incorreto dos antimicrobianos, erros de prescrição, erros de administração, horário e dose são alguns dos fatores que facilitam e aumentam a resistência de vários microrganismos aos antibióticos. Em UTIs, a disseminação desses microrganismos resistentes é maior devido a vários fatores como: realização de procedimentos invasivos, maior possibilidade de transmissão cruzada entre os patógenos, uso de antibióticos com largo espectro de ação e maior suscetibilidade dos pacientes devido às condições clínicas que se encontram. Além disso, essa disseminação se dá também pela falta de aplicação dos procedimentos de biossegurança existentes (DANTAS; SANTOS, 2016).

A grande maioria dos pacientes internados em UTIs são submetidos à politerapia, um fator que aumenta os riscos de interações medicamentosas. Logo, é necessário e de extrema importância que o antimicrobiano de escolha seja efetivo na sua ação antibacteriana e que minimize o risco potencial de ocorrência de interações e de efeitos colaterais (NEVES; COLET, 2015).

Entre as principais classes de antimicrobianos mais comumente utilizadas em UTIs estão (SANTOS; LAURIA- PIRES, 2010)

- Penicilinas: são compostos beta-lactâmicos que têm como ação inibir o crescimento bacteriano através da interferência na reação de transpeptidação da síntese da parede celular, ou seja, age inibindo a síntese da parede celular bacteriana. Toda penicilina possui o anel beta-actâmico na sua estrutura, e se diferenciam entre si pelas cadeias laterais ligadas a este anel (KATZUNG, 2017).
- Cefalosporinas: são antimicrobianos beta-lactâmicos estreitamente relacionados tanto estruturalmente quanto funcionalmente com as penicilinas. Possuem o mesmo mecanismo de ação das penicilinas, porém tendem a ser

mais resistentes do que elas a certas beta-lactamases produzidas por algumas bactérias (WHALEN; FINKEL; PANAVELI, 2016).

- Carbapenêmicos: agentes antimicrobianos beta-lactâmicos sintéticos com estrutura diferente das penicilinas visto que o átomo de enxofre do anel tiazolidínico foi externalizado e substituído por carbono. Atuam inibindo a síntese da parede celular bacteriana (WHALEN; FINKEL; PANAVELI, 2016).

- Glicopeptídeos: O principal representante dessa classe é a vancomicina. Ela atua inibindo a síntese da parede celular por meio de sua ligação ao peptidoglicano em crescimento. Essa ligação conseqüentemente vai inibir a transglicosilase, o que impede o alongamento do peptidoglicano e a ligação cruzada (KATZUNG, 2017).

- Macrolídeos: grupo de antimicrobianos que possuem na sua estrutura um anel de lactona macrocíclico onde se ligam desoxiaçúcares. Sua ação se dá por meio da inibição da síntese proteica, se ligando irreversivelmente na subunidade 50S do ribossomo bacteriano e, dessa forma, inibindo as etapas de translocação na síntese de proteínas. São considerados bacteriostáticos, mas em doses elevadas podem ser bactericidas (KATZUNG, 2017; WHALEN; FINKEL; PANAVELI, 2016).

- Aminoglicosídeos: são bactericidas e agem inibindo irreversivelmente a síntese proteica bacteriana. Esses agentes fixam-se na subunidade 30S do ribossomo bacteriano e interferem na montagem do aparelho ribossomal funcional e/ou causam uma leitura incorreta do código genético pela subunidade 30S do ribossomo (KATZUNG, 2017; WHALEN; FINKEL; PANAVELI, 2016).

-Lincosamidas: agem pelo mesmo mecanismo de ação que os macrolídeos, ou seja, elas inibem a síntese proteica das bactérias através da ligação a subunidade 50S do ribossomo bacteriano, se ligando em sítio de ligação diferente dos macrolídeos (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

- Oxazolidinonas: essa classe foi desenvolvida em resposta à resistência dos microrganismos a vancomicina. Agem inibindo a síntese proteica bacteriana, ligando-se a porção 50S do ribossomo bacteriano (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012).
- Fluoroquinolonas: antimicrobianos sintéticos que agem inibindo a DNA girase e a topoisomerase bacteriana IV. Como consequência, há a quebra da fita de DNA e impacta na divisão celular. São agentes bactericidas (WHALEN; FINKEL; PANAVELI, 2016).

1.4 A IMPORTÂNCIA DO FARMACÊUTICO CLÍNICO

É de extrema importância que haja um monitoramento das prescrições da UTI pelo farmacêutico, pois contribui para a prevenção de danos a saúde do paciente e melhora a qualidade dos serviços prestados a estes. Essa ação de monitoramento é uma das atividades do farmacêutico clínico em UTI, possibilitando uma redução nas interações medicamentosas e eventos adversos, e conseqüentemente, contribuindo para uma diminuição no tempo de internação do paciente, diminuindo gastos e trazendo para o paciente uma melhora na qualidade de vida (TINIDO; LOPES-ORTIZ, 2020).

Muitas interações medicamentosas não são identificadas devido à falta de avaliação das prescrições e até mesmo pela falta de um farmacêutico clínico na equipe multiprofissional (VILAÇA *et al.*, 2021). Logo, o farmacêutico possui um papel importante, contribuindo e fornecendo informações para médicos e equipes de enfermagem sobre como administrar os medicamentos prescritos de forma segura e acompanhando a eficiência dos medicamentos no tratamento do paciente (SOUSA *et al.*, 2019).

A prescrição correta dos antimicrobianos e a sua dispensação, feitos por um profissional farmacêutico, que possui as devidas instruções adequadas, são fatores que influenciam no uso racional de antimicrobianos em ambiente hospitalar. A prescrição deve vir mediante um diagnóstico eficiente, contribuindo de forma positiva na eficácia e qualidade do tratamento. Com isso, o profissional farmacêutico deve ter um conhecimento sobre interações medicamentosas que possam vir a causar danos

à saúde do paciente, deve ter um olhar mais amplo em relação à ocorrência de prescrições desnecessárias e, visando o bem-estar e a segurança do paciente, relacionar a indicação terapêutica com o uso desses medicamentos (SANTOS, 2019).

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 OBJETIVOS

2.1.1 GERAL

- Identificar os antimicrobianos que mais tem interação com outros medicamentos utilizados em UTI.

2.1.2 ESPECÍFICOS

- Identificar quais outras classes terapêuticas estão mais relacionadas às interações medicamentosas com antimicrobianos dentro das UTIs.
- Identificar quais os tipos de interações que mais acontecem e classificá-las.

2.2 METODOLOGIA

O presente trabalho foi realizado a partir de uma revisão bibliográfica buscando publicações relevantes sobre o assunto em questão, levantando dados da literatura. Foram utilizados como instrumentos de consulta artigos científicos, periódicos, livros, entre outros. As consultas foram realizadas nas bases de dados SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), *PubMed*, *Lilacs* e *Google Acadêmico*. Foram considerados os idiomas português, inglês e espanhol. As buscas aos artigos foram realizadas do mês de julho ao mês de novembro de 2021.

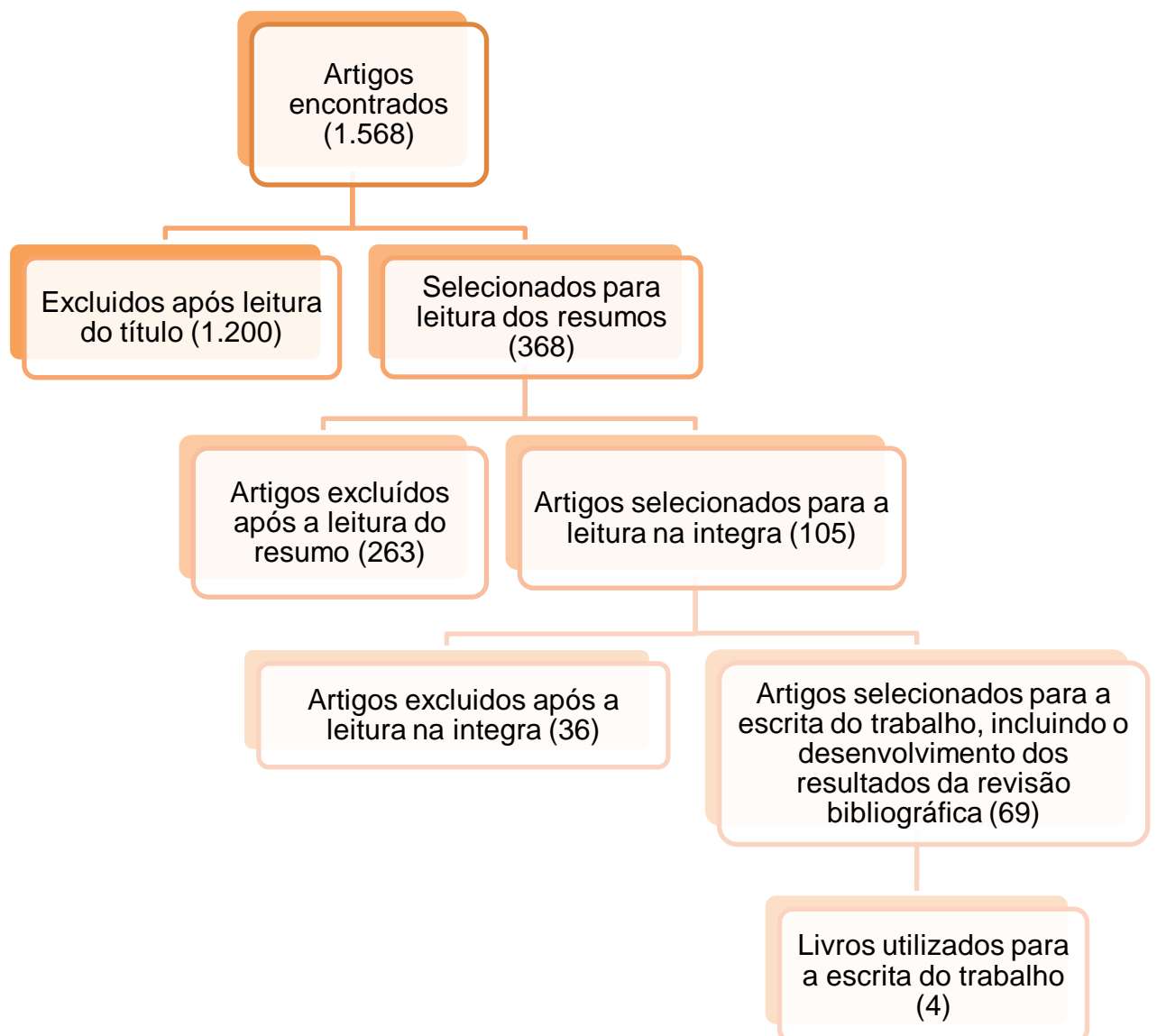
As palavras-chave utilizadas nas buscas foram: “interações medicamentosas”, “antimicrobianos” e “Unidade de Terapia Intensiva (UTI)”, tanto em português quanto em inglês, pesquisadas juntas e em diferentes combinações: “interações medicamentosas e antimicrobianos”, “interações medicamentosas e UTI”, “UTI e antimicrobianos” e “interações medicamentosas, UTI e antimicrobianos”. Foram considerados artigos publicados no período de 2010 a 2021. Após breve leitura do título e do resumo dos artigos, foram incluídos aqueles que falavam de interações medicamentosas dentro de Unidades de Terapia Intensiva e aqueles que focavam em IMs envolvendo antimicrobianos. Como critério de exclusão foram desconsiderados aqueles artigos ou textos que não se aplicavam ao tema, ou seja, estudos realizados fora das UTIs e aqueles que se repetiam nas diferentes bases de dados.

2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.3.1 RESULTADOS DA REVISÃO BIBLIOGRAFICA

A partir da pesquisa dos artigos nas bases de dados, utilizando as palavras-chave supracitadas, foram encontrados 1.568 artigos. Seguindo o critério de seleção e exclusão descritos na metodologia do presente trabalho, a partir do levantamento bibliográfico, obteve-se um total de 68 publicações e 4 livros para a escrita do trabalho, conforme o fluxograma apresentado na Figura 1.

Figura 1- Fluxograma do processo de seleção dos artigos pesquisados para o trabalho.



2.3.2 RELAÇÃO ENTRE IMs E O NÚMERO DE FÁRMACOS PRESCRITOS

O risco da ocorrência de interações medicamentosas cresce de forma proporcional ao número de fármacos que é prescrito ao paciente. Em casos em que o paciente se encontra hospitalizado, os riscos de IMs aumentam devido à polifarmácia (YAMAGATA *et al.*, 2018).

O uso de diversos medicamentos simultaneamente tem como objetivo aumentar a eficácia terapêutica e tratar doenças coexistentes, porém quanto maior a quantidade de fármacos que serão administrados, maiores são as chances de ocorrência de IMs. Pacientes que recebem poucos fármacos tem a incidência de interações medicamentosas variando de 3 a 5%, enquanto aqueles que recebem de 10 a 20 fármacos podem ter a incidência de até 20% (CARVALHO; VIEL, 2019).

A UTI é um setor hospitalar caracterizado pela complexidade do tratamento ao paciente que se encontra em estado grave. Nesse setor, o consumo de medicamentos é elevado, podendo chegar a 15 medicamentos prescritos por paciente (CASANOVA; PENTEADO; LINARTEVICH, 2019).

Em um estudo realizado por Neves e Colet (2015), a média de medicamentos prescritos em UTI foi de 12,5 por prescrição, semelhante ao estudo de Araujo e colaboradores (2010), onde a média foi de 12. Enquanto no estudo realizado por Alvim e colaboradores (2015) a média na UTI foi de 10 medicamentos por prescrição e no estudo de Moura e colaboradores (2016) a média chegou a 14 medicamentos por paciente.

Conforme aumenta o número de fármacos prescritos, a possibilidade de ocorrência de interações aumenta de forma proporcional (DITADI; COLET, 2010). Uma maior quantidade de medicamentos utilizados está ligado a eventos adversos e a maior tempo de internação do paciente (ARAUJO *et al.*, 2020).

2.3.3 ANTIMICROBIANOS MAIS PRESCRITOS EM UTIs

Segundo Gomes (2016) os medicamentos mais prescritos em UTI são omeprazol, enoxaparina, dipirona, ondansetrona, fentanil, furosemina, ciprofloxacino e meropenem. Este resultado se assemelha ao encontrado por Nobrega, Batista e Ribeiro (2012), que, entre os fármacos mais prescritos, estão dipirona, enoxaparina,

furosemida e omeprazol. O estudo de Alvim e colaboradores (2015) também traz o omeprazol e o meropenem como alguns dos fármacos mais utilizados.

Pacientes críticos internados em UTI acabam recebendo algum tratamento com antimicrobianos de diferentes classes, tanto para tratamento de sepse e suas complicações quanto para uso profilático para prevenir infecções (DE MELO *et al.*, 2019).

Segundo Da Nóbrega (2013), as classes de antimicrobianos mais utilizados em UTI foram os glicopeptídeos, carbapenêmicos e cefalosporinas de 3ª geração. No estudo de Junior e colaboradores (2019) essas mesmas classes foram as mais prescritas em UTI. Já segundo Araujo e colaboradores (2020) e Moura e colaboradores (2016) além dessas classes, as outras classes de antimicrobianos: lincosamidas, quinolonas e cefalosporinas de 4ª geração também foram muito utilizadas.

Em um estudo realizado por Santos e colaboradores (2020), a associação piperacilina e tazobactam, a vancomicina, o meropenem, a cefalotina, ceftriaxona, cefepima, clindamicina, amicacina e ciprofloxacino estão entre os antimicrobianos mais utilizados, representando as classes dos glicopeptídeos, carbapenêmicos, cefalosporinas, lincosamidas e quinolonas, respectivamente. Resultado semelhante ao estudo de Alvim e colaboradores (2015) onde o meropenem, a vancomicina e a ceftriaxona estão entre os mais prescritos. Já no estudo de Moura e colaboradores (2016), além da vancomicina e meropenem, o ciprofloxacino, a cefepima, clindamicina e a amicacina foram os mais utilizados em UTI.

De acordo com o levantamento bibliográfico feito, pode-se construir a tabela abaixo, que levou em consideração o artigo e os antimicrobianos mais prescritos em UTI segundo os autores (TABELA 1).

Tabela 1 - Antimicrobianos mais prescritos em UTI de acordo com os estudos

Artigo	Antimicrobianos
Da Nobrega (2013)	Teicoplanina Vancomicina Meropenem Ceftriaxona Cefepima Amicacina Piperacilina+Tazobactam Ampicilina+Sulbactam Clindamicina
Junior <i>et al</i> (2019)	Cefepima Ceftriaxona Vancomicina Meropenem
Araujo <i>et al</i> (2010)	Meropenem Vancomicina Cefepima Ciprofloxacino Clindamicina Amicacina Cefazolina
Santos <i>et al</i> (2020)	Piperacilina + Tazobactam Meropenem Vancomicina Cefalotina Ceftriaxona Clindamicina Polimixina Ciprofloxacino Amicacina
Alvim <i>et al</i> (2015)	Meropenem Vancomicina Ceftriaxona
Moura <i>et al</i> (2016)	Vancomicina Meropenem Ciprofloxacino Amicacina Cefepima Clindamicina

Fonte:Elaboração própria. CARINO, 2021.

De todos os artigos presentes na tabela acima, os antimicrobianos vancomicina e meropenem foram os únicos citados por todos os autores. A teicoplanina, cefalotina, cefazolina e a polimixina foram os antimicrobianos menos citados, aparecendo somente em um estudo cada.

2.3.4 PRINCIPAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM ANTIMICROBIANOS EM UTI

De acordo com a pesquisa bibliográfica realizada, os antimicrobianos que mais apresentaram interações nas UTIs, segundo os artigos foram o ciprofloxacino, levofloxacino e a linezolida. O ciprofloxacino apresentou interação com oito fármacos diferentes, aparecendo em quase todos os artigos (ALVIM *et al.*, 2015; ARAUJO *et al.*, 2020; DA NOBREGA, 2013; FERRAZ, 2014; GOMES, 2016; GOMES; BEZERRA; OLIVEIRA, 2019; KUSCU *et al.*, 2018; MOURA *et al.*, 2016; NEVES; COLET, 2015; REIS; CASSIANI, 2011). Já o levofloxacino e a linezolida apresentaram interações com dois e cinco fármacos diferentes, respectivamente (KUSCU *et al.*, 2018; NEVES; COLET, 2015). Abaixo são detalhadas as interações medicamentosas mais relevantes encontradas.

De acordo com os estudos de Araujo e colaboradores (2020) e Gomes (2016), as principais interações medicamentosas encontradas em UTI com antimicrobianos foram ciprofloxacino X ondansetrona, ciprofloxacino X fentanil e ciprofloxacino X metronidazol. Esses resultados se assemelham aos encontrados por Moura e colaboradores (2016) e Gomes, Bezerra, Oliveira (2019). A interação entre ciprofloxacino e fentanil também foi observada por Alvim e colaboradores (2015). Além disso, foi encontrado por Kuscu e colaboradores (2018) e Reis, Cassiani (2011) interação do ciprofloxacino com a insulina e, por Da Nobrega (2013) interação do ciprofloxacino com a sinvastatina.

Interações medicamentosas em UTI envolvendo o antimicrobiano levofloxacino foram encontradas por Neves e Colet (2015), sendo elas as mais prevalentes. Essas interações foram levofloxacino X insulina regular e levofloxacino X haloperidol. Nesse mesmo estudo e no estudo de Ferraz (2014) foi visto que o ciprofloxacino tem interação com outro fármaco diferente dos achados nos estudos de Araujo *et al* (2020) e Gomes (2016), sendo ele o omeprazol. Além disso, no estudo de Ferraz (2014), também foi encontrado interação do ciprofloxacino com a furosemida.

A pesquisa de Kuscu e colaboradores (2018) encontrou interações entre o antimicrobiano ciprofloxacino com os fármacos diclofenaco e com o metoprolol. Nesse estudo, também foi visto que a linezolida possui importantes IMs com outros

fármacos como o fentanil, tramadol e morfina, que também são muito utilizados em Unidades de Terapia Intensiva.

Araujo e colaboradores (2020) e Moura e colaboradores (2016) também encontraram, como uma das principais interações medicamentosas em UTI, a interação entre o antimicrobiano amicacina com furosemida, além da interação entre o moxifloxacino e a ondansetrona. Segundo Reis e Cassiani (2011) e Da Nóbrega (2013) a gentamicina também tem interação com a furosemida, sendo essa IM muito vista em UTIs. No estudo de Neves e Colet (2015), a IM entre o antimicrobiano cefepime e a furosemida foi a mais prevalente.

Interações medicamentosas envolvendo ceftriaxona e cefazolina foram encontradas no estudo de Mesquita e colaboradores (2020), onde ambos os antimicrobianos tem interação com furosemida e heparina. No estudo de Ferraz (2014), também foram encontradas interações envolvendo a ceftriaxona, sendo ela com a furosemida.

Com os resultados da pesquisa bibliográfica mostrada acima, pode-se construir uma tabela com a compilação dos artigos e as principais interações medicamentosas descritas na literatura com antimicrobianos utilizados em UTIs (TABELA 2):

Tabela 2- Antimicrobianos e suas principais interações medicamentosas

ANTIMICROBIANO	FÁRMACO	ARTIGO
	Ondansetrona	Araujo <i>et al</i> (2020); Gomes (2016); Moura <i>et al</i> (2016); Gomes, Bezerra, Oliveira (2019)
	Fentanil	Araujo <i>et al</i> (2020); Alvim <i>et al</i> (2015); Gomes (2016); Moura <i>et al</i> (2016); Gomes, Bezerra, Oliveira (2019)
Ciprofloxacino		
	Metronidazol	Araujo <i>et al</i> (2020); Gomes (2016); Moura <i>et al</i> (2016); Gomes, Bezerra, Oliveira (2019)
	Insulina	Kuscu <i>et al</i> (2018); Reis, Cassiani (2011)

	Sinvastatina	Da Nobrega (2013)
	Omeprazol	Neves, Colet (2015); Ferraz (2014)
	Diclofenaco Metoprolol	Kuscu <i>et al</i> (2018)
Levofloxacino	Insulina Haloperidol	Neves, Colet (2015)
Linezolida	Fentanil Tramadol Morfina Citalopram Carbamazepina	Kuscu <i>et al</i> (2018)
Amicacina	Furosemida	Araujo <i>et al</i> (2020); Moura <i>et al</i> (2016)
Moxifloxacino	Ondansetrona	Araujo <i>et al</i> (2020); Moura <i>et al</i> (2016)
Gentamicina	Furosemida	Reis, Cassiani (2011); Da Nóbrega (2013)
Ceftriaxona	Furosemida Heparina	Mesquita <i>et al</i> (2020); Ferraz (2014) Mesquita <i>et al</i> (2020)
Cefepime	Furosemida	Neves, Colet (2015)
Cefazolina	Furosemida Heparina	Mesquita <i>et al</i> (2020)

Fonte: Elaboração própria. CARINO, 2021.

Apesar dos antimicrobianos meropenem e vancomicina serem os mais prescritos nas UTIs, aparecendo em todos os estudos, estes não tiveram interações medicamentosas encontradas com frequência (ALVIM *et al.*, 2015; ARAUJO *et al.*, 2010; MOURA *et al.*, 2016; SANTOS *et al.*, 2020).

2.3.5 CLASSIFICAÇÃO E MECANISMOS DAS PRINCIPAIS INTERAÇÕES

Interação medicamentosa é caracterizada como um evento em que os efeitos de um determinado fármaco podem ser alterados pela presença de outro fármaco (BERTOLLO; DEMARTINI; PIATO, 2013). Os fármacos podem interagir tanto com outros fármacos, processo chamado de interação fármaco-fármaco, como podem interagir com alimentos, conhecido como interação fármaco-nutriente (COSTA, 2014). Normalmente, as combinações de medicamentos são utilizadas na prática clínica para diferentes tratamentos e indicações (MORAES *et al.*, 2020). Essas IMs podem gerar consequências, alterando a farmacodinâmica, farmacocinética e até mesmo diminuindo a eficácia ou aumentando a toxicidade do fármaco, pois a ação do fármaco pode ser diminuída, aumentada ou alterada. Elas afetam diretamente o resultado e a qualidade terapêutica, comprometendo a segurança do paciente, visto que podem apresentar desfechos graves e até fatais (COSTA, 2014; DITADI; COLET, 2010; MORAES *et al.*, 2020).

Pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) são os que mais correm riscos de ocorrência de IMs devido à gravidade do quadro do paciente, a condição clínica que se encontra, a alterações no funcionamento de órgãos que estão envolvidos na metabolização (por exemplo, fígado) e excreção (por exemplo, rins) dos medicamentos e devido ao grande número de medicamentos prescritos para sua terapêutica. Por isso, a incidência de interações medicamentosas em UTI é maior do que as taxas no hospital como um todo (CARDINAL *et al.*, 2012; CASANOVA; PENTEADO; LINARTEVICH, 2019; MORAES *et al.*, 2020).

Dentro desse cenário, as interações medicamentosas podem ser classificadas em: interação farmacêutica (físico-química), interação farmacocinética e interação farmacodinâmica. As interações farmacêuticas são resultados de interferências físico-químicas que afetam a estabilidade do fármaco antes de entrar em contato com o organismo. Essa interação ocorre devido a incompatibilidade do fármaco com seu veículo de administração ou com outros fármacos que serão administrados de forma associada ou até mesmo devido a atuação de fenômenos físicos (como por exemplo, precipitação) ocorridos sobre o medicamento a ser administrado. Já a interação farmacocinética interfere na absorção, distribuição, metabolismo e/ou excreção de um fármaco ocasionada por outro fármaco administrado simultaneamente, levando a modificações na sua eficácia. As interações farmacodinâmicas vão alterar a ação e o efeito do fármaco resultante da ação dos fármacos no mesmo local (TAVARES, 2014).

As interações medicamentosas também podem ser classificadas por grau de severidade. As consideradas contraindicadas são aquelas onde os medicamentos não devem ser utilizados de forma concomitante. As de severidade maior são aquelas que podem trazer risco de morte ao paciente e/ou necessitam de uma intervenção imediata. As consideradas de severidade moderada são aquelas que podem resultar em exacerbação das condições clínicas do paciente e/ou necessitam de mudança na terapia. E, por fim, as consideradas de severidade menor são as que possuem efeitos clínicos limitados, não necessitando de mudanças na terapia do paciente (CASANOVA; PENTEADO; LINARTEVICH, 2019; FERRAZ, 2014; GOMES; BEZERRA; OLIVEIRA, 2019).

Dentro das classes terapêuticas medicamentosas disponíveis em hospitais, os riscos de interações medicamentosas com antimicrobianos é alto, comparado a outras classes, devido a prescrição equivocada desta classe e pelo uso prolongado e sem necessidade (MORAES *et al.*, 2013).

O antimicrobiano ciprofloxacino, por exemplo, foi o que mais apresentou interações, que se repetiam entre os estudos utilizados nesse trabalho. A seguir são apresentadas as principais interações com este fármaco.

- Ciprofloxacino X Ondansetrona

Essa interação é classificada como uma interação medicamentosa do tipo farmacodinâmica, considerada grave (ARAUJO *et al.*, 2020; GOMES, 2016; MOURA *et al.*, 2016).

A interação entre o antimicrobiano da classe das fluoroquinolonas, o ciprofloxacino, com o fármaco ondansetrona, um antiemético antagonista dos receptores 5HT₃, pode ocasionar um aumento do risco de prolongamento do intervalo QT, que é o tempo de ativação e recuperação do miocárdio ventricular, medido do início do complexo QRS até o final da onda T, podendo gerar taquicardia e arritmias ventriculares, além de poder gerar uma arritmia ventricular associada com uma drástica redução do DC (débito cardíaco) podendo levar a morte do indivíduo. Sabe-se que os principais medicamentos envolvidos em interações que ocasionam um aumento no intervalo QT são decorrentes do mecanismo de redução do efluxo de potássio, logo o uso de forma concomitante desses medicamentos, que são administrados com frequência nas UTIs, pode potencializar o bloqueio dos

canais de potássio (FERNANDES *et al.*, 2019). Como essa interação é considerada grave, ou seja, representa perigo à vida do paciente, ela requer uma intervenção imediata (COSTA, 2014; LEITE *et al.*, 2017).

Ambos os fármacos prolongam o intervalo QT, podendo ocasionar um aumento em potenciais efeitos cardiovasculares graves. Este intervalo representa toda a duração da atividade elétrica ventricular. Alterações nesse intervalo são associadas a diversos fármacos. Pacientes idosos são mais sensíveis ao prolongamento do intervalo QT, logo deve-se ter acompanhamento cuidadoso dos eletrocardiogramas em casos que a terapia concomitante for necessária (COSTA, 2014).

- Ciprofloxacino X Insulina

É considerada uma interação medicamentosa do tipo farmacodinâmica e grave, com risco de hipoglicemia (KUSCU *et al.*, 2018). O aumento da secreção de insulina é um dos efeitos causados pelos fármacos do grupo das fluoroquinolonas (como por exemplo, o ciprofloxacino). Essa classe de fármacos bloqueia os canais de potássio sensíveis a ATP nas células β pancreáticas levando ao aumento da secreção de insulina (SOHERWARDI; CHOCTU, 2012).

O mecanismo farmacodinâmico pelo qual essa classe de antimicrobianos causa interações na taxa glicêmica não é completamente compreendido. O mecanismo mais provável para essa hipoglicemia causada pelas fluoroquinolonas é o aumento da liberação de insulina pelas células β do pâncreas. Sabe-se que os canais de trifosfato de adenosina (ATP) estão envolvidos na secreção da insulina, quando ocorre o bloqueio desses canais, a membrana das células β é despolarizada, o que permite a entrada de cálcio na célula através de canais de cálcio dependentes de voltagem. Após isso, as células β liberam moléculas de insulina, levando a redução da glicose no sangue. As fluoroquinolonas conseguem inibir os canais de potássio sensíveis a ATP presentes nas células das ilhotas pancreáticas. Devido a essa inibição, a secreção de insulina é aumentada, podendo ocasionar um quadro de hipoglicemia (COSTA, 2014). Por isso, ao utilizar o ciprofloxacino em pacientes diabéticos, que fazem uso da insulina, um antidiabético, é preciso ter atenção, pois pode gerar hipoglicemia no paciente (SOUSA *et al.*, 2018).

- Ciprofloxacino X Sinvastatina

Essa interação é considerada uma IM farmacocinética e grave, pois envolve a inibição do metabolismo da sinvastatina (DA NOBREGA, 2013).

A utilização de forma concomitante do antimicrobiano ciprofloxacino e da sinvastatina, um antilipídêmico inibidor da hidroximetilglutaril-co-enzima A (HMG-CoA) pode aumentar os níveis de sinvastatina no sangue, podendo causar uma potencialização na ocorrência de miopatia ou rabdomiólise, ocasionadas pelas estatinas. Em alguns casos a rabdomiólise pode gerar danos aos rins e levar até a morte. O seu mecanismo de ação é a inibição do metabolismo da sinvastatina pelo ciprofloxacino, que é mediada pela CYP 3A4. Para uma utilização segura desse medicamento é necessário que haja um monitoramento do tratamento pela equipe médica (COSTA, 2014; DRUGS, 2021).

- Ciprofloxacino X Metronidazol

É considerada uma IM grave e do tipo farmacodinâmica (GOMES, 2016). A utilização do ciprofloxacino com o metronidazol, um antiparasitário da classe dos nitroimidazólicos, ocasiona um risco maior de prolongamento do intervalo QT (tempo de ativação e recuperação do miocárdio ventricular) e também de arritmias. O prolongamento do intervalo QT já é uma reação adversa de ambos os fármacos, logo quando são administrados concomitantemente, o risco é elevado devido ao efeito sinérgico entre os fármacos. Estudos trazem outros sintomas comuns quando ocorre a associação desses medicamentos, como a taquicardia e arritmias ventriculares (SANTOS *et al.*, 2021).

- Ciprofloxacino X Diclofenaco

É uma interação do tipo moderada e farmacodinâmica (KUSCU *et al.*, 2018). A interação entre o antimicrobiano da classe das fluoroquinolonas, ciprofloxacino e antiinflamatórios não esteroidais (AINES), neste caso o diclofenaco, um inibidor não seletivo da COX derivado do ácido arilacético, é considerada moderada e relevante. Seu mecanismo de interação ainda é desconhecido. Sugere-se que as fluoroquinolonas possuem afinidade pelos receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA) no SNC, inibindo a ligação do GABA a esses receptores, induzindo efeitos

adversos no SNC que são potencializados por alguns AINES (BROUWERS, 1992; MEDSCAPE, 2014). Essa interação vai gerar um aumento do risco de problemas no SNC e até convulsões devido ao sinergismo desses fármacos (SANTOS *et al.*, 2021).

Os anti-inflamatórios podem ocasionar diversas reações adversas quando são combinados com outros medicamentos, podendo gerar úlcera gástrica, levando a hemorragia e insuficiência renal (SANTOS *et al.*, 2021).

- Ciprofloxacino X Omeprazol

Essa interação é considerada leve, sendo uma interação do tipo farmacocinética (FERRAZ, 2014).

O omeprazol, um inibidor da bomba de prótons, é o fármaco mais relevante, da sua classe, quando se trata do metabolismo mediado pelas enzimas do citocromo P450. Logo, ele possui uma maior probabilidade de interagir com outros fármacos (INÁCIO, 2012). O uso concomitante do ciprofloxacino com o omeprazol resulta na diminuição do efeito do antimicrobiano, porém o mecanismo dessa interação ainda é desconhecido (MEDSCAPE, 2014).

O omeprazol, assim como outros inibidores de bombas de prótons, inibe as enzimas do citocromo P450, a subfamília CYP2C19. O omeprazol, além de inibir essa isoenzima, também é um substrato dela. Ele também leva a indução da CYP1A2. As quinolonas, como o ciprofloxacino, são inibidores da CYP1A2 (CASCORBI, 2012).

Além do ciprofloxacino, outros antimicrobianos podem interagir com outros fármacos de forma relevante. Abaixo são apresentados os principais antimicrobianos e os fármacos que interagem com eles.

- Amicacina/Gentamicina X Furosemida

O diurético de alça furosemida é um fármaco amplamente utilizado em UTI no tratamento de doenças cardiovasculares e insuficiência respiratória aguda, estimulando a diurese e/ou para se obter um balanço hídrico negativo (NEVES; COLET, 2015)

Os antimicrobianos da classe dos aminoglicosídeos possuem efeitos nefrotóxicos, ototóxicos e também de bloqueio neuromuscular. A nefrotoxicidade dessa classe é agravada quando o paciente já apresenta outros fatores de lesão renal: desidratação ou comorbidades existentes (CEIA, 2007). Pacientes com doenças cardíacas devem utilizar o antimicrobiano gentamicina com cuidado, pois o uso dele com diuréticos de alça como a furosemida pode levar a danos perigosos. Quando utilizados de forma simultânea, eles aumentam a ototoxicidade e/ou nefrotoxicidade do outro através de sinergismo farmacodinâmico, podendo gerar tontura, perda de audição, espasmos musculares e até convulsões. Essa interação é considerada uma IM grave (DA NOBREGA, 2013; SOUSA, *et al.*, 2018), assim como a interação da amicacina e furosemida, podendo ocasionar toxicidade e/ou nefrotoxicidade aditiva (LEITE *et al.*, 2020).

A nefrotoxicidade pode ser reversível com a retirada do medicamento, porém há casos em que não pode ocorrer a troca do antimicrobiano, por exemplo. Logo é necessário que haja um monitoramento renal do paciente para que não haja danos maiores (LEITE *et al.*, 2020).

- Linezolida X Fentanil, Tramadol e Morfina / Antidepressivos ISRS e Antidepressivos Tricíclicos/ Anticonvulsivantes

As interações entre linezolida e analgésicos opioides são consideradas graves e do tipo farmacodinâmica. Já as interações com antidepressivos ISRS, tricíclicos e antiepiléticos são consideradas contraindicadas (KUSCU *et al.*, 2018).

O antimicrobiano linezolida, da classe das oxazolidinonas, é um inibidor reversível e não seletivo da MAO (monoamina oxidase), ou seja, é um IMAO, e impede a degradação da serotonina. Esse fármaco pode interagir com fármacos serotoninérgicos (por exemplo, os antidepressivos ISRS – Fluoxetina, Sertralina, Escitalopram – antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina – e anticonvulsivantes, como a carbamazepina), ocasionando a síndrome serotoninérgica, que é caracterizada pelo excesso de serotonina circulante no Sistema Nervoso Central (SNC) e no periférico. Essa síndrome traz alterações no estado mental do paciente e, seus principais sintomas são a agitação, calafrios, sudorese, entre outros (KUSCU *et al.*, 2018; TAGUTI, 2014).

Alguns analgésicos opioides possuem atividade serotoninérgica, logo são também exemplos de fármacos que interagem com a linezolida (GILLMAN, 2004). O uso concomitante de linezolida com o fentanil e tramadol, pode gerar a síndrome serotoninérgica, e o seu uso concomitante com a morfina pode ocasionar depressão respiratória e até coma. Isso se dá devido a inibição as enzimas hepáticas pelo IMAO, gerando um acúmulo do analgésico opioide (TAGUTI, 2014).

- Levofloxacino X Insulina Regular

É uma IM considerada grave e do tipo farmacodinâmica, podendo ocasionar hipoglicemia (NEVES; COLET, 2015). O levofloxacino pode gerar um aumento dos efeitos da insulina regular através do sinergismo farmacodinâmico (MEDSCAPE, 2014).

As fluoroquinolonas, como o levofloxacino, possuem a capacidade de gerar hipoglicemia nos pacientes. O mecanismo ainda não é esclarecido, mas sugere-se que seja devido ao bloqueio dos canais de K sensíveis a ATP presentes nas membranas das células β pancreáticas. Em pacientes diabéticos do tipo 2, a hipoglicemia ocasionada pelas fluoroquinolonas é mais frequente (FRIEDRICH; DOUGHERTY, 2004).

Caso a associação do levofloxacino e insulina seja necessária, é preciso ter um monitoramento da glicemia do paciente e ajustar a dose de insulina conforme for necessário. Se a hipoglicemia ocorrer mesmo com estes cuidados, é necessário substituir o antimicrobiano (BACKES, 2013).

- Levofloxacino X Haloperidol

É considerada uma IM grave (NEVES; COLET, 2015). Os antimicrobianos da classe das fluoroquinolonas como, por exemplo, o levofloxacino, possuem a capacidade de causar um prolongamento do intervalo QT assim como o antipsicótico típico haloperidol, do grupo das butirofenonas (LEMOS, 2013; MEDSCAPE, 2014).

O uso concomitante do haloperidol com o levofloxacino pode gerar um aumento no risco do ritmo cardíaco irregular, podendo ser grave e fatal. Os pacientes que possuem doenças cardíacas e distúrbios de eletrólitos (perda de magnésio ou potássio) são mais suscetíveis a essa interação e seus efeitos (DRUGS, 2021).

Vários fármacos são capazes de causar um prolongamento no intervalo QT. Esses fármacos, quando utilizados de forma concomitante, elevam o risco desse prolongamento e também de induzir o desenvolvimento de Torsade de pointes, através de interação medicamentosa entre eles, podendo ser farmacocinética ou farmacodinâmica (MILITÃO, 2018).

- Moxifloxacino X Ondansetrona

É considerada uma IM grave (ARAUJO *et al.*, 2020). O fármaco antiemético antagonista dos receptores 5HT₃, a ondansetrona, assim como o moxifloxacino, uma fluoroquinolona, podem causar prolongamento de intervalo QT e Torsades de Pointes. Logo, quando utilizados concomitantemente, as chances de ocorrência dessas consequências são maiores (MILITÃO, 2018).

Entre todas as fluoroquinolonas, o moxifloxacino é o que possui maiores riscos de causar prolongamento do intervalo QT, por isso, devem ser utilizado quando o tratamento com outras fluoroquinolonas não foi eficaz ou falhou (LEMOS, 2013).

- Ceftriaxona/Cefazolina X Heparina

As IMs entre ceftriaxona/cefazolina e heparina são consideradas leves (MESQUITA *et al.*, 2020).

O fármaco heparina, um anticoagulante injetável, possui ação antitrombótica e é amplamente utilizada em hospitais. Um de seus efeitos adversos mais importantes é a trombocitopenia, que é a redução no número de plaquetas. As cefalosporinas, como a ceftriaxona e a cefazolina, podem levar a uma diminuição da atividade da protrombina (MEDSCAPE, 2014; SILVA *et al.*, 2020).

Na interação entre cefazolina e heparina, o antimicrobiano vai aumentar os efeitos da heparina por sinergismo farmacodinâmico e a ceftriaxona interage com a heparina, aumentando os efeitos da heparina por anticoagulação (MEDSCAPE, 2014).

- Ceftriaxona/Cefazolina/Cefepima X Furosemida

As IMs entre Ceftriaxona/Cefazolina e furosemida são consideradas moderadas e a IM entre Cefepima e furosemida é considerada leve (MESQUITA *et al.*, 2020; MEDSCAPE, 2014).

Tanto a ceftriaxona quanto a cefazolina e a cefepima, todas cefalosporinas, vão interagir com a furosemida, um diurético de alça, por sinergismo farmacodinâmico aumentando a toxicidade do diurético de alça. Essa interação traz um aumento no risco de nefrotoxicidade ao paciente (MEDSCAPE, 2014).

Quando essas combinações são prescritas, é necessário ter um monitoramento cuidadoso da função renal do paciente (NEUHAUSER; DANZIGER, 2016).

2.3.6 MECANISMOS GERAIS DE IM COM ANTIMICROBIANOS

As interações medicamentosas entre os antimicrobianos e outros fármacos podem ser explicadas pela competitividade dos fármacos pelas mesmas proteínas plasmáticas e também pelo fato da inibição de enzimas do citocromo P450 ocasionadas por alguns fármacos. Como consequência, ocorrerá um aumento na concentração plasmática dos fármacos para níveis que são considerados tóxicos para o organismo (MORAES *et al.*, 2013; PADOIN; COMARELLA; SOLDA, 2018).

As interações farmacodinâmicas dos antimicrobianos ocorrem entre fármacos que possuem o mesmo local de ação, podendo ser o mesmo sítio de ligação ou não. Essas interações podem gerar efeitos sinérgicos, favoráveis ao paciente; efeitos antagônicos, desfavoráveis, visto que um dos fármacos terá sua ação prejudicada; e efeito prejudicial ao paciente, quando acontece uma série de efeitos indesejáveis somados (TAVARES, 2014). Em alguns casos, essas interações podem ser intencionais, potencializando os efeitos dos fármacos na mesma direção, conhecido como sinergismo. Já aquelas IMs que um fármaco impede ou reduz o efeito de outro é chamado de antagonismo e são interações indesejáveis na prática clínica (BECKER, 2011; CASCORBI, 2012).

As interações farmacocinéticas dos antimicrobianos são reações que acontecem entre os fármacos antes destes chegarem ao seu alvo. Após serem administrados, os antimicrobianos circulam no sangue podendo se ligar as proteínas circulantes, como por exemplo a albumina. Alguns fármacos, quando administrados simultaneamente com os antimicrobianos, acabam competindo com eles para se

ligarem as proteínas, ocasionando um aumento na concentração sérica deles. Muitos antimicrobianos são eliminados pelo sistema renal sem sofrerem metabolização, como é o caso dos aminoglicosídeos, cefalosporinas e grande parte das quinolonas. Entretanto, outros são metabolizados pelo fígado antes de serem eliminados, como é o caso da clindamicina, claritromicina e eritromicina. O metabolismo tem como objetivo transformar os fármacos em substâncias menos tóxicas e mais hidrossolúveis para facilitar sua eliminação pelos rins ou mais lipossolúveis para facilitar sua excreção pela bile e pelas fezes (TAVARES, 2014).

Uma das principais causas de interações medicamentosas do tipo farmacocinética é a inibição do metabolismo do fármaco. Essas IMs vão acontecer quando um fármaco induzir ou inibir uma enzima que é responsável pela ativação ou inativação de outro fármaco. A maioria dessas interações ocorre devido à competição pelas enzimas do complexo citocromo P450, as CYPs, expressas no fígado e que participam das reações de fase I de mais da metade dos medicamentos (BECKER, 2011; CASCORBI, 2012).

Sabe-se que as moléculas de fármacos podem ser ativos ou inativos (pró-fármacos). No caso das inativas é necessário que ocorra a etapa de biotransformação, para gerar um metabólito ativo. Logo, a metabolização/biotransformação pode ser para ativar ou inativar um medicamento. As reações de metabolização acontecem principalmente no fígado, podendo ocorrer em uma ou duas fases. As reações chamadas de fase I são as que envolvem oxidação, redução e hidrólise da molécula. Essas reações tem como objetivo preparar as moléculas, que são altamente lipofílicas, para as reações que acontecerão na fase II. Enquanto as de fase II são as que envolvem conjugações, onde estruturas hidrofílicas são adicionadas na molécula do fármaco que está sendo metabolizado para torná-lo mais hidrossolúvel e, dessa forma, acelerar e facilitar sua excreção via renal e/ou biliar (BACKES, 2013; BECKER, 2011).

A fase II é menos envolvida nas interações medicamentosas do que a fase I, visto que essa última é realizada por enzimas que são mais suscetíveis a saturação, enquanto as substâncias da fase II se encontram em grande quantidade em um indivíduo normal e saudável, fazendo com que o processo raramente sofra alguma limitação. Logo, as enzimas de fase I estão mais relacionadas as IMs (BACKES, 2013).

A maioria das IMs está associada às enzimas que participam das reações de fase I. O principal complexo enzimático envolvido no metabolismo dos medicamentos é o sistema do citocromo P450 e as isoenzimas específicas desse sistema, como por exemplo a isoenzima CYP3A4. Como elas possuem grande sensibilidade, qualquer mudança, ainda que pequena, na sequência de aminoácidos pode resultar em mudanças consideravelmente grandes na especificidade do substrato. As enzimas que fazem parte das subfamílias 3A e 2D são as responsáveis pela maioria das IMs hoje identificadas. Elas podem ser inibidas ou induzidas por diversas substâncias. Logo, durante o processo de metabolização dos antimicrobianos, eles podem competir com a metabolização de outros fármacos, gerando uma inibição enzimática e, com isso, diminuem a metabolização do outro fármaco e, como consequência, gera um aumento na concentração sérica dele. Os antimicrobianos podem acarretar uma indução enzimática gerando um aumento do metabolismo de outros fármacos e a diminuição de sua concentração, diminuindo dessa forma sua ação farmacológica. Tanto os que causam indução como os que causam inibição podem gerar resultados inesperados, interferindo na terapêutica dos medicamentos usados concomitantemente com os antimicrobianos (BACKES, 2013; BECKER, 2011; TAVARES, 2014).

A CYP3A4 é a isoenzima responsável pelo metabolismo de mais da metade de fármacos que são conhecidos, ela possui baixa especificidade, e é responsável por metabolizar cerca de 60% dos fármacos, logo é mais suscetível a inibições tanto reversíveis quanto irreversíveis. Alguns dos inibidores dessa CYP clinicamente importantes são: antibióticos, agentes antirretrovirais, hormônios sexuais, fármacos anti-hipertensivos, entre outros (BACKES, 2013).

Diversos antimicrobianos conseguem inibir a metabolização de outras substâncias pelas enzimas do complexo citocromo P450 através da competitividade pela ligação em receptores da enzima, gerando uma diminuição da metabolização do fármaco, o que acaba por gerar um aumento da concentração da substância no organismo. Essa inibição acontece de maneira rápida, levando a diminuição da metabolização do fármaco em poucas horas ou dias, ocasionando seu acúmulo no organismo e, conseqüentemente, efeitos tóxicos em pouco tempo (TAVARES, 2014).

Os efeitos ocasionados pelas IMs podem ocorrer tardiamente ou imediatamente. Geralmente, as IMs que envolvem a indução de enzimas do

citocromo P450 são tardias, podendo levar de 7 a 10 dias para manifestar efeitos clínicos, enquanto as envolvendo a inibição manifestam efeitos rápidos (BECKER, 2011; MOREIRA, 2013).

Muitas das interações medicamentosas são dependentes da dose administrada, em casos como esse, a dose do medicamento que participa da interação pode ser reduzida para que haja uma minimização dos efeitos dele sobre o outro medicamento (MOREIRA, 2013).

2.3.7 CONSEQUÊNCIAS DAS IMs

As interações medicamentosas, geradas pela utilização de diversos medicamentos de forma concomitante, podem trazer resultados negativos para a terapêutica do paciente, agravando seu estado de saúde. Quanto maior o número de medicamentos prescritos para um mesmo paciente internado em UTI, maior será o risco de ocorrência de IM e de reações adversas recorrentes delas, o que acaba por gerar um aumento no período de internação (LOPES, 2017).

Os antimicrobianos são classes de medicamentos ligados a maior parte das interações medicamentosas em hospitais. Essas IMs que envolvem essa classe terapêutica trazem consequências e impactos para o paciente, pois essas IMs podem resultar em toxicidade/nefrotoxicidade ou inativação de um dos fármacos e, dessa forma, podem gerar um aumento no tempo e custos do tratamento e também podem gerar o aparecimento de reações adversas que podem causar o comprometimento da terapia medicamentosa. Além disso, podem impactar os microrganismos, pois podem contribuir para resistência bacteriana devido a doses subterapêuticas (QUEIROZ *et al.*, 2014; SANTOS *et al.*, 2021).

As IMs geradas pela associação de outros medicamentos com antimicrobianos, caso venham a ocasionar mudanças na sua concentração sérica, podem contribuir para o desenvolvimento de resistência bacteriana. Hoje, a resistência bacteriana é um grande problema e ameaça para a saúde pública, levando a uma piora dos pacientes devido ao agravamento do seu quadro clínico e também podendo levar a danos irreversíveis a eles (SOUSA *et al.*, 2018).

O uso dos antimicrobianos de forma descontrolada contribui para o aparecimento de cepas resistentes que causam infecções mais difíceis de tratar. Além disso, quando os pacientes internados nas UTIs são expostos ao tratamento

com essa classe de medicamentos, o risco de serem colonizados por bactérias resistentes é maior, visto que seu sistema imunológico apresenta-se comprometido. O surgimento e desenvolvimento de mecanismos diferentes de resistência bacteriana em UTIs vêm crescendo nos últimos anos, levando à ineficácia de muitos antimicrobianos utilizados (DE MELO *et al.*, 2019; QUEIROZ *et al.*, 2014). Além do mais, o uso irracional dos antimicrobianos colabora para o desperdício de recursos financeiros por parte do hospital (NEVES; COLET, 2015).

Foi criada, em 6 de janeiro de 1997, uma lei que estipulava que os hospitais do Brasil tivessem uma Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), que visa reduzir a incidência e gravidade das infecções hospitalares através de ações desenvolvidas por eles. E o farmacêutico, como profissional habilitado para esclarecer dúvidas sobre medicamentos, atuando na avaliação das prescrições e ajudando na melhoria da eficácia terapêutica do paciente, tem papel fundamental nas comissões de CCIH, pois sua participação colabora para diminuir a disseminação da resistência bacteriana através do uso adequado de antimicrobianos, o que gera resultados positivos para a terapêutica do paciente. Com isso, é de suma importância que haja um farmacêutico dentro da CCIH, pois ele será capaz de desenvolver ações e atividades que sejam eficazes no controle de infecções hospitalares, diminuindo a resistência bacteriana, promovendo o uso adequado de antimicrobianos e, dessa forma, melhorando a terapia medicamentosa do paciente durante sua internação (SILVA; PAIXÃO, 2021).

Como consequências das interações medicamentosas, se tem o aumento no tempo de internação/hospitalização do paciente, aumento no custo do tratamento dos pacientes internados e um aumento da mortalidade. Logo, o uso racional, eficaz e com cautela dos antimicrobianos é de suma importância para que haja diminuição nos mecanismos de resistência bacteriana, diminuição também nas taxas de infecções hospitalares e diminuição da ocorrência de interações medicamentosas, trazendo uma terapia segura ao paciente (DE MELO *et al.*, 2019; QUEIROZ *et al.*, 2014).

2.3.8 PAPEL DO FARMACÊUTICO CLÍNICO

Os farmacêuticos que trabalham em unidades de terapia intensiva devem ter habilidades para atuar desde a prescrição, dando suporte aos médicos, até o

monitoramento da terapia. Eles devem atuar tanto na dispensação quanto na administração dos medicamentos através de informações passadas para a equipe de enfermagem sobre a administração correta e segura dos fármacos, garantindo uma maior segurança na utilização dos medicamentos (PILAU; HEGELE; HEINECK, 2014).

É de suma importância a presença de um farmacêutico clínico dentro dos hospitais junto com a equipe multidisciplinar, sendo ele o especialista em medicamentos. Seu trabalho através da avaliação das prescrições pode diminuir a frequência de erros de prescrição, evitar possíveis reações adversas, incompatibilidades entre os medicamentos e possibilidades de interações medicamentosas, contribuindo para um aumento na segurança do paciente e o uso racional dos medicamentos (CARVALHO; VIEL, 2019; GUIMARAES *et al.*, 2018; PILAU; HEGELE; HEINECK, 2014)

Pacientes internados que se encontram em estado crítico, geralmente, recebem diversos medicamentos e, a principal via de administração é a intravenosa. Logo, necessitam que haja um maior envolvimento do farmacêutico durante sua permanência no hospital, a fim de evitar qualquer problema que possa ocorrer em relação aos medicamentos, como reações adversas, erros de administração e interações medicamentosas (PILAU; HEGELE; HEINECK, 2014). Assim, é fundamental para a prática clínica que a equipe multiprofissional tenha conhecimentos sobre interações medicamentosas ocasionadas por medicamentos utilizados em UTI, para que se tenha uma melhoria no cuidado do paciente (MORAES *et al.*, 2020).

Reconhecer as IMs colabora para que situações de insucessos terapêuticos sejam evitados e também o aparecimento de toxicidade medicamentosa, pois fármacos alternativos poderão ser utilizados (QUEIROZ *et al.*, 2014).

Algumas condutas que devem ser adotadas pelos profissionais para reduzir os riscos de IMs e também para melhorar a terapêutica dos pacientes estão descritas no Formulário Terapêutico Nacional. Algumas dessas condutas são: verificar os medicamentos que são utilizados pelos pacientes e ter conhecimento dos mecanismos de ação dos fármacos prescritos, mas isso requer estudo constante, cabendo então aos farmacêuticos clínicos das equipes multidisciplinares presentes nos hospitais (CARVALHO; VIEL, 2019).

A análise das prescrições e a intervenção farmacêutica são importantes ferramentas no reconhecimento, prevenção e combate de IMs e eventos adversos, contribuindo, conseqüentemente, para uma terapia com sucesso, chegando ao resultado esperado. Essas intervenções são feitas pelos farmacêuticos clínicos junto aos médicos da UTI, trazendo uma maior segurança no tratamento do paciente, diminuindo tempo e custos de internação (CASANOVA; PENTEADO; LINARTEVICH, 2019; PILAU; HEGELE; HEINECK, 2014). O não conhecimento deste assunto pode levar a problemas na terapêutica (COSTA, 2014).

Saber sobre as IMs mais prevalentes e comuns faz com que os profissionais estejam atentos ao uso concomitante de combinações de fármacos, que juntos, são perigosos à saúde (COSTA, 2014). O conhecimento e a experiência do farmacêutico clínico trazem uma maior segurança em relação às IMs, pois o farmacêutico é o profissional que pode fazer a distinção de interações clinicamente importantes das que possuem uma menor importância e também auxiliar os hospitais e equipe nas decisões a serem tomadas em relação ao tratamento medicamentoso (PILAU; HEGELE; HEINECK, 2014). Existem muitos programas/aplicativos de interações medicamentosas que podem ajudar na revisão das prescrições, como o Medscape e o Micromedex®, sendo ferramentas auxiliares importantes ao farmacêutico clínico. A padronização de um desses aplicativos no hospital pode trazer melhorias ao cuidado do paciente, aumentando a qualidade do tratamento farmacológico (DA SILVA; CARVALHO, 2018).

Ter um sistema informatizado e um aplicativo de interações medicamentosas que proporciona a identificação de possíveis IMs viabiliza um aumento na eficácia terapêutica do paciente e também evita agravos à saúde do paciente, visto que esses aplicativos são para auxiliar os farmacêuticos, que são profissionais que possuem capacidade e conhecimento para passar informações sobre medicamentos aos demais, ou seja, sem os conhecimentos do farmacêutico o aplicativo não é tão vantajoso (CARVALHO; VIEL, 2019).

Outra questão importante é a participação dos diferentes profissionais da saúde no manejo das IMs potenciais ou reais que é de extrema importância. A utilização de prescrições eletrônicas com um sistema de alerta categorizando a IM de acordo com a sua gravidade e um banco de dados para identificação dessas interações são ferramentas que podem permitir um rastreamento de IMs em tempo real, facilitando o manejo. Além disso, é importante levar em consideração o risco-

benefício das combinações de medicamentos que se pretende fazer (MORAES *et al.*, 2020).

O conhecimento do perfil e da ocorrência de IMs em UTIs serve como um instrumento para que ações que envolvam a melhoria da segurança do paciente sejam planejadas (GOMES; BEZERRA; OLIVEIRA, 2019). Além disso, a influência do farmacêutico no uso racional de antimicrobianos em ambiente hospitalar (SOUSA *et al.*, 2019) e o uso racional de medicamentos garante uma diminuição dos erros de medicação e tudo isso colabora para a melhoria no cuidado ao paciente (GUIMARAES *et al.*, 2018).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se concluir, com esse trabalho, que o antimicrobiano que mais apresentou interação foi o ciprofloxacino. Logo, é preciso ter maior cuidado ao utilizar esse fármaco dentro das UTIs. De modo geral, a classe das quinolonas/fluoroquinolonas foram a classe terapêutica mais envolvidas nas IMs.

Foi visto que as interações mais frequentes dos antimicrobianos foram com fármacos amplamente utilizados em hospitais, principalmente em UTIs, como a insulina (antidiabético), omeprazol (inibidor de bomba de prótons), furosemida (diurético de alça), ondansetrona (antiemético) e fentanil, tramadol, morfina (analgésicos opioides). Muitas dessas interações são consideradas graves (ciprofloxacino X insulina, por exemplo) ou moderadas (ciprofloxacino X diclofenaco, por exemplo), ou seja, que trazem riscos ao paciente e necessitam de mudança na terapia, como a troca de medicamento da mesma classe terapêutica que não possua interação, ou em caso de ausência, substituir por um medicamento de outra classe farmacêutica que terá o mesmo resultado esperado. Logo, mostra-se que é de grande importância que as interações medicamentosas relacionadas aos antimicrobianos dentro das UTIs sejam estudadas e documentadas, a fim de proporcionar uma maior segurança aos pacientes que já se encontram em estado crítico nas UTIs, visando sempre um cuidado eficiente e seguro.

As interações medicamentosas trazem consequências tanto para o paciente quanto para o hospital, visto que causam um aumento no tempo de internação do paciente e nos custos com seu tratamento. Sabendo disso, a partir dos dados

encontrados e descritos nesse trabalho, é importante ressaltar a necessidade de informações sobre as IMs para a equipe de profissionais dentro das UTIs, seja através de tabelas para consultas rápidas, palestras, uso de aplicativos ou materiais de fácil acesso para equipe. É de grande importância conhecer as principais IMs que podem ocorrer nesse setor do hospital, principalmente envolvendo antimicrobianos, para que haja minimização de erros, de reações adversas e ocorrência de IMs, com o intuito de gerar um tratamento eficaz e de qualidade ao paciente, além de contribuir para a diminuição do tempo de internação destes e ajudar na utilização racional de medicamentos, principalmente dos antimicrobianos.

O farmacêutico clínico possui um papel essencial na equipe multidisciplinar, visando alcançar uma terapia medicamentosa eficaz e segura ao paciente. Ele tem um papel crucial dentro dos hospitais, principalmente nas UTIs. Ele é o profissional que tem a formação e a capacidade para lidar com as interações medicamentosas, logo é necessário que tenha sempre um farmacêutico na equipe multidisciplinar para que possa colaborar com informações que ajudem no conhecimento dessas interações, fazendo com que sejam evitadas. As interações envolvendo antimicrobianos contribuem para o surgimento de cepas mais resistentes, o que gera uma piora no quadro clínico do paciente e uma maior dificuldade no tratamento, com isso, o farmacêutico clínico colabora para a educação voltada para um consumo consciente e correto dos antimicrobianos para evitar a evolução para resistência bacteriana, que hoje é um problema de saúde pública. Ter o conhecimento sobre as interações medicamentosas possibilita que problemas na terapêutica sejam evitados, assim como possibilita a diminuição do surgimento de toxicidade decorrente dos medicamentos. Além disso, a intervenção farmacêutica é uma ferramenta necessária e eficaz para se evitar as IMs e as reações adversas.

Sendo assim, o conhecimento das IMs, a análise das prescrições e a intervenção farmacêutica colaboram para uma melhoria no cuidado do paciente e também com o uso racional de medicamentos, trazendo resultados positivos tanto para o paciente quanto para o hospital.

REFERÊNCIAS

- ALVIM, M.M. DA SILVA, L. A; LEITE, I. C. G; SILVÉRIO, M. S. Eventos Adversos por interação medicamentosa potencial em unidades de terapia intensiva de um hospital de ensino. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, Juiz de Fora MG, v. 27, n. 4, p. 353-359, nov. 2015.
- ARAUJO, C. B. B; SILVA, P. R; BEZERRA, M. C. R; PAULO, P. T.C; LEITE, J. M; MOURA, A. K; TEIXEIRA, A. Interações medicamentosas relacionadas ao uso de antimicrobianos em hospitais. **Journal Of Biology & Pharmacy Agricultural Management**. Paraíba. v.16, n.1, p. 17-29. jan. 2020.
- BACKES, P. **IDENTIFICAÇÃO E AVALIAÇÃO DE POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PRESCRIÇÕES DE PACIENTES INTERNADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFSC**. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Farmácia), Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2013.
- BECKER, D. E. Adverse Drug Interactions. **Anesthesia progress**, v.58, n.1, p.31-41, 2011.
- BERTOLLO, A. L; DEMARTINI, C; PIATO, A. L. Interações medicamentosas na clínica odontológica. **Revista brasileira de Odontologia**, Rio de Janeiro, v.70, n.2, p.120-124, jul./dez. 2013.
- BOLLENBACH, T. Antimicrobial interactions: mechanisms and implications for drug discovery and resistance evolution. **Current Opinion In Microbiology**, v. 27, p. 1-9, out. 2015.
- BROUWERS, J. R. Drug interactions with quinolone antibacterials. **Drug Saf**, v.7, n.4, p.268-281, 1992.
- CARDINAL, L. S. M; DE MATOS, V. T. G; RESENDE, G. M. S; TOFFOLI-KADRI, M. C. Caracterização das prescrições medicamentosas em unidade de terapia intensiva adulto. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v.24, n.2, p. 151-156, 2012.
- CARVALHO, L. M; VIEL, A. Análises de potenciais interações medicamentosas em Unidade de Terapia Intensiva no Hospital Regional de Assis – SP. XXI Encontro de Iniciação Científica UNIP/PIBIC-CNPq, 2019. São Paulo. Anais XXI Encontro de Iniciação Científica 2019, 2019.
- CASANOVA, O; PENTEADO, S. T. S; LINARTEVICH, V. F. Análise de interações medicamentosas em Unidade de Terapia Intensiva em um hospital no Sul do Brasil. **Fag Journal of Health**, v.1, n.1, p.81-88, 2019.
- CASCORBI, I. Drug Interactions – Principles, examples and clinical consequences. **Deutsches Ärzteblatt International**, v.33, n.34, p.546-556, 2012.
- CEIA, F. Interações medicamentosas na prática clínica. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v.23, n.2 p. 197-207, 2007.
- COSTA, F. G. M. **AVALIAÇÃO DE POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PRESCRIÇÕES DE PACIENTES INTERNADOS NO**

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO. 2014. **Trabalho de Conclusão de Curso** (Graduação em Farmácia), Universidade Federal de Campina Grande, Cuité – PB, 2014.

DA NÓBREGA, R. C. **AVALIAÇÃO DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS ENVOLVENDO ANTIMICROBIANOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL PÚBLICO DE ENSINO DE JOÃO PESSOA – PB.** 2013. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa - PB, 2013.

DANTAS, L. S; SANTOS, A. G. Microrganismos mais frequentes e antimicrobianos utilizados em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva. **Revista Rede de Cuidados em Saúde**, Piauí, v.10, n.3, p. 1-15, 2016.

DA SILVA, T. F. B. X; CARVALHO, A. R. Interações medicamentosas no âmbito hospitalar e a atuação do farmacêutico nesse cenário. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v.12, n.13, 2018.

DE MELO, F. S; AZEVEDO, S. L; PORTO, I. S; TAVARES, F. G; BRAGA, A. L. S; PAIVA, P. B. Uso Racional de antimicrobianos na Unidade de Terapia Intensiva. **Revista de Enfermagem UFPE**, Recife, v.13, n.5, p. 1475-1484, Maio. 2019.

DITADI, A. C; COLET, C. Interações medicamentosas potenciais em ambiente hospitalar: uma revisão bibliográfica. **Revista Contexto & Saúde**, Ijuí, v. 9, n. 18, p. 29-36, janeiro, 2010.

DRUGS.COM - Drug Information Online. **Drug Interactions Checker**. 2021. Disponível em: http://www.drugs.com/drug_interactions.html. Acesso em: 30 out 2021.

FERNANDES, F. M; PAULINO, A. M. S; SEDDA, B. C; DA SILVA, E. P; MARTINS, R. R; OLIVEIRA, A. G. Assessment of the risk of QT-interval prolongation associated with potential drug-drug interactions in patients admitted to Intensive Care Units. **Saudi pharmaceutical journal**, v.27, n2, p.229-234, 2019.

FERRAZ, B. F. B. G. **AVALIAÇÃO DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM ANTIMICROBIANOS PRESCRITOS EM UMA UTI ADULTO.** Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande – PB, 2014.

FRIEDRICH, L. V; DOUGHERTY, R. Fatal hypoglycemia associated with levofloxacin. **Pharmacotherapy**, v.24, n.12, p.1807-1812, 2004.

FUCHS F. C; WANNMACHER L. **Farmacologia Clínica e Terapêutica**, 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

GASPAR, F. A; PEREIRA, D. T. M; DA SILVA, B. B; RODRIGUES, H. F. Interações medicamentosas relacionadas a associações de antimicrobianos em um hospital de média complexidade. **Revista Eletrônica Acervo Enfermagem**, Amazonas, v. 12, p. 1-8, jul. 2021.

GILLMAN, P. K. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. **British journal of anaesthesia**, v.95, n.4, p.434-441, 2005. Disponível em: <https://www.bjanaesthesia.org/action/showPdf?pii=S0007-0912%2817%2934956-5>. Acesso em: 01 nov. 2021.

GOMES, A. M. P.; BEZERRA, K. G. D.; OLIVEIRA, F. De S. Avaliação de potenciais interações medicamentosas em pacientes da unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v. 18, n. 2, p. 183-189, jul. 2019.

GOMES, A. M. P. **IDENTIFICAÇÃO E AVALIAÇÃO DE POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PACIENTES DA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO**. 2016.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal de Campina Grande, Cuité – PB, 2016.

GUIMARÃES, D. O; MOMESSO, L. S; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 667-679, fev. 2010.

GUIMARÃES, S. T; FELIPE, R. L; FRANQUEIRO, E. P. M; CARDOSO, R. A. O papel do farmacêutico clínico no âmbito hospitalar: uma revisão de literatura. **E-RAC: Reunião Anual de Ciências**. v. 8, n. 1, 2018. Disponível em: <http://www.computacao.unitri.edu.br/erac/index.php/e-rac/article/view/1256>. Acesso em: 28 jul. 2021.

INÁCIO, A. F. F. C. P. **A TERAPÊUTICA COM O OMEPRAZOL: AVALIAÇÃO DA POTENCIAL RELAÇÃO COM A SUSCETIBILIDADE AO CANCRO**. 2012. 110 p. Monografia (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - UNIVERSIDADE DO ALGARVE, Portugal, 2012. Disponível em: <https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/3016/1/A%20terapeutica%20com%20o%20omeprazol%20avalia%20a%20rela%20com%20o%20cancro.pdf>. Acesso em: 01 nov. 2021.

JÚNIOR, F. A. L; VIEIRA, E. M. S; SILVA, B. S; ARAUJO, T. D; REIS, T. G. M; MIRANDA, J. M; LIMA, K. V. M; BORGES, R. M; LIMA, D. S; MEDEIROS, F. H. A; DE MEDEIROS, A. N. D. L. R; DE LIMA, L. N. F; PANTOJA, M. S. Perfil das prescrições de antibioticoterapia em uma Unidade de Terapia Intensiva adulto de um hospital de referência cirúrgica no estado do Maranhão. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 34, p. 1-7, 2019. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/1301>. Acesso em: 01 nov. 2021.

KATZUNG B.G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 12ª ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2017.

KUSCU, F; ULU, A; INAL, A. S.; SUNTUR, B. M.; AYDEMIR, H; GUL, S; ECEMIS, K; KOMUR, S; KURTARAN, B; KUSCU, O. O. Potential Drug–Drug Interactions with Antimicrobials in Hospitalized Patients: a multicenter point-prevalence study. **Medical Science Monitor**, v. 24, p. 4240-4247, jun. 2018.

LEITE, J. M. S; MOURA, A. K. O; ALVES, L. P; RÊGO, R. I. A; TEIXEIRA, A. Interações medicamentosas relacionadas ao uso de antibióticos no setor de infectologia de um hospital universitário. II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde, 2017. Disponível em: https://www.editorarealize.com.br/editora/anais/conbracis/2017/TRABALHO_EV071_MD1_SA3_ID1538_02052017012300.pdf. Acesso em: 01 nov. 2021.

LEITE, J. M. S; ROCHA, B. P; MOURA, A. K. O; LINS, I. V. F; CORDEIRO, G. B. C; PAULO, P. T. C; TEIXEIRA, A. Potências de reações adversas e interações medicamentosas relacionadas ao uso de antibióticos em ambiente hospitalar. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v.16, n.2, p.177-195, abr/junho, 2020.

LEMOS, L. F. M. **Medicamentos com potencial para prolongar o intervalo QT e precauções a ter na prática clínica com a sua utilização: Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia Comunitária e Investigação**. 2013. 122 p. Relatório de estágio (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade da Beira Interior (Ciências da Saúde), Covilhã, 2013. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/1631/1/Tese%20-%20Luis%20Lemos.pdf>. Acesso em: 01 nov. 2021.

LOPES, B. L. **Avaliação de prescrições de antimicrobianos e suas interações medicamentosas em pacientes da Unidade de Terapia Intensiva Neopediátrica de um hospital de ensino**. 2017. Trabalho de Conclusão de curso (Graduação em Farmácia), Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do SUL, 2017.

Medscape: Drugs & diseases information. 2014 [acesso 01 nov 2021]. Disponível em: <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

MESQUITA, J. C; FEITOSA, C. L. P; MACÊDO, K. P. C; SILVA, F. V. F; OLIVEIRA, G. R; BEZERRA, J. V; SILVA, A. C. A; RÊGO, I. D. A; LIMA, D. C. S; CARVALHO, F. S; COSTA, R. H. F; PIRES, Y. M. S; JUNIOR, J. L. P; OLIVEIRA, E. H; BRITTO, M. H. R. M. Análise e identificação das principais interações medicamentosas predominantes em unidade de terapia intensiva de um hospital privado. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n.45, p. 1-8, ago. 2020. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/994>. Acesso em: 01 nov 2021.

MILITÃO, G. K. A. **IDENTIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS E FATORES DE RISCO PARA PROLONGAMENTO DE INTERVALO QT EM PACIENTES DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL DE ENSINO**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa - PB, 2018.

MORAES, J. T; MAIA, J. M; TRINDADE, O. M; OLIVEIRA, L. A; SANCHES, C; TREVISAN, D. D. Fatores associados para potenciais interações medicamentosas clinicamente significantes em terapia intensiva adulta. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v.53, n.4, p.379-388, 2020.

MORAES, T. C; VICENTINI, C. B; BERGAMASCHI, C. C; RAMACCIATO, J. C; MOTTA, R. H. L. Reações adversas e interações medicamentosas relacionadas ao uso de antimicrobianos. **Revista Periodontia**, v.23, n.1, p.19-24, março, 2013.

MOREIRA, E. C. **Perfil das interações medicamentosas em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva de um hospital público no estado do Paraná**. Trabalho de Conclusão de curso (Programa de Residência Multiprofissional em Saúde da família), Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2013.

MOURA, A. K. O; MEDEIROS, J. M. S; SILVA, L. M; BEZERRA, M. C. R; RAMOS, A. T. **Análises de reações adversas a antibióticos na unidade de terapia intensiva do hospital universitário Alcides Carneiro**. Anais I CONBRACIS. Campina Grande: Realize Editora, 2016. Disponível em: <https://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/18894>. Acesso em: 29 jul. 2021.

NEUHAUSER, M. M; DANZIGER, L. H. β -lactam antibiotics. **Reactions Weekly**, v.13, 2016. Disponível em: <http://eknygos.ismuni.lt/springer/622/255-287.pdf>. Acesso em: 01 nov. 2021.

NEVES, C; COLET, C. Perfil de uso de antimicrobianos e suas interações medicamentosas em uma UTI adulto do Rio Grande do Sul. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, Santa Cruz do Sul, v. 5, n. 2, p. 65-71, ago., 2015.

NÓBREGA R. C; BATISTA, L. M; RIBEIRO, N. K. Perfil de utilização de anti-infecciosos e interações medicamentosas potenciais em unidade de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviço de Saúde**. São Paulo, v.3, n.3, p.28-32. Jul./set. 2012.

OLIVEIRA, K. R.; MUNARETTO, P. Uso Racional de Antibióticos: Responsabilidade de Prescritores, Usuários e Dispensadores. **REVISTA CONTEXTO & SAÚDE**, v. 9, n. 18, p. 43-51, jun. 2010.

PADOIN, K; COMARELLA, L; SOLDA, C. Medicamentos comumente prescritos na odontologia e suas principais interações medicamentosas: revisão de literatura. **Journal of Oral Investigations**, Passo Fundo, v.7, n.1, p.62-76, jan-jun, 2018.

PIEIDADE, D. V., SILVA, L. A. F., LEMOS, G. S., VALASQUE, J. G. L; LEMOS, L.B. Interações medicamentosas potenciais em prescrições, contendo antimicrobianos de uso restrito, de pacientes internados em um hospital no interior da Bahia. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 48, n. 3, p. 295- 307, 2015.

PILAU, R; HEGELE, V; HEINECK, I. Atuação do farmacêutico clínico em Unidade de Terapia Intensiva Adulto: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, São Paulo, v.5, n.1, p.19-24, jan./mar. 2014.

QUEIROZ, K. C. B; NASCIMENTO, M. F. S; FERNANDES, V; MIOTTO, F. A. Análise de Interações Medicamentosas Identificadas em Prescrições da UTI Neonatal da ICU-HGU. **UNOPAR Cient Ciênc Biol Saúde**, v.16, n.3, p.203-207, 2014.

- REIS, A. M. M; CASSIANI, S. H. B. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. **Clinical Science**, v.66, n.1, p. 9-15, 2011.
- SANTOS, A. C. J. A; CARDOSO, D. R; NETO, M. P. L; BRITTO, M. H. R. M. Análise do perfil de antibióticos utilizados em unidade de terapia intensiva (UTI) de um hospital público de Teresina – PI. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**, v.29, n.1, p. 39-42, 2020.
- SANTOS, B. S; DA SILVA, M. S; PEREIRA, I. O; LEMOS, L. B; LEMOS, G. S. Interações medicamentosas potenciais e perfil de antimicrobianos prescritos para uso ambulatorial no interior da Bahia. **Research, Society and Development**, v.10, n.4, p.1-12, 2021.
- SANTOS, E. F. dos; LAURIA-PIRES, L. Padrões de utilização de antibacterianos em unidades de terapia intensiva. **Revista Brasileira de terapia intensiva**, v. 22, n. 2; p.144-152, 2010.
- SANTOS, L. Q. Uso racional de antimicrobianos no ambiente hospitalar. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 15, n. 2, p. 122-132, abr/jun 2019.
- SILVA, J. S; DAMASCENA, R. S. Avaliação das interações medicamentosas potenciais no âmbito da UTI adulta. **Id Online Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, v. 11, n. 39, p. 1-24, 2017.
- SILVA, P. S. L; ARAUJO, D. M; ALVES, A. S. S; LEITE, A. R. F; COSTA, B. R. S; ALBUQUERQUE, E. L. M. S; DOURADO, K. F; PINTO, F. C. M. Possíveis interações fármaco-nutrientes em crianças e idosos hospitalizados. **Research, Society and Development**, v.9, n.10, p.1-37, 2020. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/9263/8447>. Acesso em: 01 nov. 2021.
- SILVA, J. O; PAIXÃO, J. A. Resistência bacteriana e a atuação do farmacêutico na promoção do uso racional de antibacterianos em âmbito hospitalar. **Revista Artigos.Com**, v.29, p. 1-7, 2021. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/artigos/article/view/7563/4887>. Acesso em: 15 fev. 2022.
- SILVA, U. D. A; SOEIRO, C. L. S; RESQUE, R. L; GOMES, M. R. F; COSTA, E. R. G; FUJISHIMA, M. A. T; NASCIMENTO, A. A; FERREIRA, J. V; DANTAS, D. S. Interações medicamentosas e consequentes intervenções farmacêuticas na Unidade de Terapia Intensiva de um hospital privado em Macapá, Amapá. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, v. 6, n. 2, p. 29-37, 2018.
- SOHERWARDI, S; CHOGTU, B. Surveillance of the Potential Drug-Drug Interactions in the Medicine Department of a Tertiary Care Hospital. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v.6, n.7, p.1258-1261, set. 2012.
- SOUSA, A. B; OLIVEIRA; LIMA, J. D. M; CAVALCANTE, A. L. C; NOBRE, C. A.; MELO, O. F; SIQUEIRA, R. M. P. Análise de interações medicamentosas potenciais

em pacientes de unidade de terapia intensiva de um hospital de ensino de Sobral. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 17, p. 320-329, fev. 2019.

SOUSA, L. M. O; FILHO, F. M. S. C; ALMEIDA, J. C; DA SILVA, D. V; MENDONÇA, F. A. C; SAMPAIO, L. R. L. Interações medicamentosas envolvendo antibacterianos na prática clínica de enfermagem: revisão integrativa. *Revista Tendências da Enfermagem Profissional*, v.10, n.1, p.29-37, 2018.

TAGUTI, E. **AValiaÇÃO DO USO DE LINEZOLIDA: REVISÃO SISTEMÁTICA E ESTUDO DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO**. 2014. 123 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, 2014. Disponível em: http://tede.unioeste.br/bitstream/tede/3503/5/%c3%89rica_Taguti2014.pdf. Acesso em: 1 nov. 2021.

TAVARES, W. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**, 3ªed. São Paulo: Editora Atheneu, 2014.

TEIXEIRA, L. H. S.; MAXIMO, M. de P. Potenciais Interações Medicamentosas em uma Unidade de Terapia Intensiva do interior de Minas Gerais: um estudo transversal. **Revista Farmácia Generalista / Generalist Pharmacy Journal**, v. 3, n. 1, p. 33-45, 30 jun. 2021.

TINIDO, P. C. F; LOPES-ORTIZ, M. A. Avaliação das prescrições e possíveis interações medicamentosas em uma Unidade de Terapia Intensiva adulto em um hospital da região noroeste do Paraná. **Brazilian Journal Of Development**, Maringá, v. 6, n. 9, p. 73550-73559, 2020.

TORTORA, G. J; FUNKE, B. R; CASE, C. L. **Microbiologia**. 10ª Ed. Porto Alegre: Artemed, 2012.

VEGA, E. M; FORTANA, D; ITURRIETA, M; SEGOVIA, L; RODRIGUEZ, G; AGUERO, S. Consumo de antimicrobianos na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Dr. Guillermo Rawson-San Juan, Argentina. **Revista chilena de infectologia**, Santiago, v. 32, n. 3, pág. 259-265, junho 2015.

VILAÇA, S. de O; SANTANA, D. Da S; ALVES, E. Da S; PENHA, S. Dos S; VALE, V. V; RIBEIRO, C. H. M. A. Avaliação de potenciais interações medicamentosas em prescrições de antimicrobianos em um hospital no Estado do Pará. **Research, Society And Development**, v. 10, n. 5, p. 1-10, maio 2021.

WHALEN, K; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. A. **Farmacologia Ilustrada**. 6ª ed. Porto Alegre: Artemed, 2016.

YAMAGATA, A. T; COELHO, R. M. P; JÚNIOR, B; GALATO, D; MEINERS, M. M. M. A; DA SILVA, E. V. Perfil dos estudos de interações potenciais em hospitais brasileiros: revisão integrativa. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, v.9, n.4, p.1-9, 2018.