

Interações Medicamentosas na Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital de Referência no Sul do Tocantins – Brasil

Drug Interactions in Intensive Care Unit of a Reference Hospital in South Tocantins - Brazil

Christiane Rodrigues de Paula Marques¹, Natallia Moreira Lopes Leão², Sara Falcao de Sousa³, Yara Silveira⁴

RESUMO

Introdução: Interações medicamentosas (IM) podem ocorrer em decorrência do uso de diversos fármacos, promovendo modificações na ação deste ou provocando efeitos inesperados. **Objetivo:** Analisar o fenômeno da ocorrência de IM bem como suas respectivas classificações (leve, moderada, grave e contraindicada). **Materiais e Métodos:** Foi realizada uma análise descritiva documental, com abordagem quantitativa, realizada por meio de investigação documental de 1.474 prescrições médicas de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um Hospital de Referência no Sul do Tocantins – Brasil, no período de agosto a outubro de 2015. **Resultados:** 1.195 (81,07%) prescrições médicas apresentaram IM. Das que apresentaram IM 3.908 (69,30%) representavam IM Moderadas, 996 (17,67%) IM Leves, 683 (12,11%) IM Graves e 52 (0,92%) Contraindicadas. **Conclusão:** O estudo demonstrou alta prevalência de IM, além da observação de IM classificadas como contraindicadas, que podem colocar em risco a saúde dos pacientes. Sendo assim, este estudo contribuiu com a disseminação de informações farmacoepidemiológicas sobre a ocorrência de IM na região Sul do Tocantins, onde há escassez de dados relacionados à essa temática. Portanto, é essencial a realização de estudos complementares que possam explicitar os possíveis riscos relacionados à gravidade dessas IM identificadas neste estudo.

Palavras-chave: Interações de Medicamentos. Unidade de Terapia Intensiva. Prescrições Médicas.

ABSTRACT

Introduction: Drug interactions (MI) can occur as a result of the use of several drugs, promoting changes in drug action or causing unexpected effects. **Objective:** To analyze the phenomenon of the occurrence of MI and its respective classifications (mild, moderate, severe and contraindicated). **Materials and Methods:** A descriptive documentary analysis was carried out, with a quantitative approach, carried out through documentary research of 1,474 medical prescriptions of patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU) of a Reference Hospital in the South of Tocantins - Brazil, during the period from August to October 2015. **Results:** 1,195 (81.07%) medical prescriptions presented MI. Of those who presented MI 3,908 (69.30%), they represented IM Moderate, 996 (17.67%) IM Light, 683 (12.11%) IM Severity and 52 (0.92%) Contraindicated. **Conclusion:** The study demonstrated a high prevalence of MI, besides the observation of MI classified as contraindicated, which may endanger patients' health. Therefore, this study contributed to the dissemination of pharmacoepidemiological information on the occurrence of MI in the South region of Brazil. Tocantins, where there is a shortage of data related to this theme. Therefore, it is essential to carry out complementary studies that may explain the possible risks related to the severity of these MI identified in this study.

Keywords: Drug Interactions. Intensive care unit. Medical Prescriptions.

¹ Graduada em Farmácia Generalista e Especialista em Farmacologia Aplicada à Prática Clínica. Universidade de Gurupi-Unirg.

E-mail:

christiane.farma@gmail.com

² Mestre Medicina Tropical e Saúde Pública pela UFG. Universidade de Gurupi-Unirg

³ Doutoranda em Ciências da Saúde – UFG. Universidade de Gurupi-Unirg

⁴ Especialista em Atenção Farmacêutica. Farmacêutica do Hospital Regional de Gurupi-TO.

1. INTRODUÇÃO

Interações medicamentosas (IM) podem ocorrer em decorrência do uso de diversos fármacos, bem como, entre fármacos e alimentos, ou agentes ambientais e químicos, modificando a ação do fármaco ou provocando efeitos inesperados. As IM podem ser classificadas em dois tipos: farmacocinéticas, onde podem ocorrer alterações na absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um dos fármacos, e farmacodinâmicas ocorrem quando diferentes fármacos interagem em um único receptor (ROSSIGNOLI et al., 2006; RANG et al., 2007).

As IM podem ainda ser classificadas como químicas ou farmacêuticas que ocorrem quando há alterações dos constituintes dos medicamentos, estas se caracterizam pela ocorrência de alterações organolépticas (precipitação, turvação, mudança de cor, entre outros), diminuição da atividade ou aumento da toxicidade de um ou mais fármacos, formação de um novo composto ou até mesmo levar à inativação de um ou mais fármacos. As interações podem ser benéficas quando se utiliza um fármaco para potencializar ou inativar outro fármaco, ou seja, podem ser utilizadas para otimizar a terapêutica. Mas por outro lado, quando não planejadas, podem trazer malefícios ao paciente, podendo causar danos inesperados (GOODMAN; GILMAN, 1996; ROSSIGNOLI et al., 2006).

Faria e Cassiani (2011) relatam que, dentre os principais problemas relacionados à utilização de medicamentos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), estão as IM, visto que podem ocorrer devido à grande quantidade de medicamentos administrados, utilização de fármacos com baixo índice terapêutico, pacientes idosos, entre outros. Além disso, Locatelli et al. (2010) afirmam que os pacientes de UTI estão expostos à um risco maior de desenvolver infecções do que os pacientes de outros setores hospitalares, o que leva ao uso de uma quantidade maior de agentes antimicrobianos, os quais apresentam tendência à IM com agentes antifúngicos azólicos, macrolídeos e fluorquinolonas.

O potencial para o desenvolvimento de IM é diretamente proporcional ao número de medicamentos em uso. O risco da ocorrência de IM pode chegar a 100% quando o número de medicamentos prescritos for igual ou superior a oito (ALMEIDA et al., 2007; ROSSIGNOLI et al., 2006; MATOS et al., 2009).

Diante disso, é possível observar que as IM podem apresentar desvantagens ao paciente inserido no contexto da UTI, tornando - se perigoso para o paciente quando ocorre o aumento da toxicidade de um fármaco. Entretanto, algumas interações entre fármacos são benéficas, como no caso em que bloqueadores específicos são utilizados para

antagonizar os efeitos tóxicos, devido à superdosagem de medicamentos ou intoxicação acidental (ZANINI; OGA, 1994; HOEFLER, 2005; HAMMES et al., 2008; GOMES; REIS, 2009).

Por outro lado, Hoefler e Wannmacher (2012) dão o exemplo de IM perigosa quando pacientes que utilizam Varfarina®, e posteriormente passam a utilizar Ácido acetilsalicílico sem reduzir a dose do anticoagulante, neste caso, a IM pode ocasionar sangramentos.

Dentro do contexto da UTI, o farmacêutico clínico é o profissional que possui habilidades específicas que podem contribuir diretamente para a diminuição da ocorrência de eventos adversos e interações medicamentosas que possam colocar em risco a vida dos pacientes, através do acompanhamento da prescrição e da terapia. Diante disso, esta pesquisa objetivou analisar as possíveis IM ocorridas na UTI do Hospital de Referência de Gurupi - Tocantins, no período de Agosto a Outubro de 2015. Posteriormente, foram realizadas as classificações destas IM, de acordo com sua gravidade (leve, moderada, grave e contraindicada).

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi realizado na UTI do Hospital de Referência de Gurupi – Tocantins, o mesmo fica localizado na região Sul do estado do Tocantins, e é considerada uma unidade de Porte II no nível de atendimentos, sendo referência para 18 municípios da região. O hospital pesquisado nesta investigação (HRG) possui especialidades em cardiologia, ortopedia, obstetrícia/ginecologia, dermatologia, pediatria, oftalmologia, otorrinolaringologista, urologia, nefrologia, neurologia e psiquiatria.

Foi realizada uma pesquisa de análise descritiva documental com abordagem quantitativa, por meio de investigação em prescrições médicas de pacientes internados na UTI do Hospital de Referência de Gurupi (HRG) - Tocantins. A pesquisa foi conduzida através de um formulário semiestruturado, elaborado pela pesquisadora, no período de agosto a outubro de 2015.

A Unidade de Terapia Intensiva do HRG possui 18 leitos. Todos os dias são feitas prescrições médicas novas para cada paciente/leito. Por mês foi registrada uma média 492 prescrições da UTI, num total de 1.474 prescrições.

Durante a realização da coleta de dados para a pesquisa, foram consultadas e transcritas todas as prescrições médicas do período consultado, e foram posteriormente separadas e analisadas somente as prescrições que apresentaram IM, realizando - se a classificação destas quanto à gravidade.

Foram incluídas na pesquisa as prescrições médicas de todos os pacientes internados na UTI do HRG, que apresentaram legibilidade e interações medicamentosas, as quais totalizaram 1195 prescrições. Foram excluídas da pesquisa 279 prescrições médicas que não apresentaram legibilidade e/ou não apresentaram IM.

As prescrições ficam arquivadas em uma sala situada no próprio HRG, estas foram liberadas pela coordenação da Farmácia da UTI após autorização para pesquisa. As prescrições foram selecionadas de acordo com os meses que seriam analisados.

Foram verificadas nas prescrições as IM conhecidas e documentadas em literatura, posteriormente, essas foram classificadas de acordo com sua gravidade (Contraindicadas, Alta Gravidade, Moderada Gravidade e Leve Gravidade) seguindo a classificação proposta pelo Software MEDSCAPE®, o banco de dados consultado.

Os dados foram coletados e transcritos para planilha eletrônica, submetidos à análise estatística descritiva no *Microsoft Office Excel*®. Foi realizada análise estatística descritiva visando comprovar a ocorrência de IM, bem como sua classificação de acordo com a gravidade. Variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas como média e prevalência. As variáveis categóricas foram apresentadas como números e proporções (%).

Aspectos éticos

A pesquisa se realizou mediante a aprovação do projeto através do Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), através do CAAE: 46263715.2.0000.5518, do Centro Universitário UnirG de Gurupi – Tocantins, mediante a autorização da Instituição a ser pesquisada. Foi seguida à risca a Resolução nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta as pesquisas com seres humanos.

3. RESULTADOS

Foram analisadas 1.474 prescrições médicas (TABELA 1) de pacientes internados, destas, 1.195 (81,07%) apresentaram IM e 279 (18,93%) prescrições não apresentaram IM, portanto, foram excluídas do estudo.

Dentre as prescrições médicas analisadas, houve predomínio de pacientes do sexo masculino, totalizando 816 prescrições (68,28%). O menor número de medicamentos por prescrição médica foi de um e o maior sendo 19 medicamentos, a média de medicamentos por prescrição médica foi 10. O menor número de IM ocorridas por prescrição médica foi um, e o maior sendo 34, a média de IM por prescrição foi 17,5.

Dentre as IM mais frequentes observadas no estudo foram Midazolam + Norepinefrina (n = 224), Furosemida + Norepinefrina (n = 182), Heparina + Budesonida (n = 106), as quais são classificadas como Moderadas, e Furosemida + Gluconato de Cálcio (n = 127), Fenitoína + Nimodipino (n = 112) que são classificadas como Leve.

Tabela 1 – Características gerais das prescrições analisadas na UTI do HRG – TO, no período de agosto a outubro de 2015.

Característica	Quantidade	Média (Mínima – Máxima)
Número total de prescrições	1.474	-
Número de prescrições incluídas na pesquisa	1.195	-
Número de medicamentos por prescrição	-	10 (1 – 19)
Número de IM por prescrição	-	17,5 (1 – 34)

Fonte: Criado pelas autoras. Gurupi – TO, 2015.

Houve IM que se destacaram devido ao grande número de prevalência. Algumas classes medicamentosas se destacaram quanto à grande quantidade de IM, sendo assim, estas foram separadas das demais classes, visto a significância da prevalência (acima de 40 IM) e a importância clínica destes dados. Dentro deste grupo de IM de alta prevalência, observou-se que, 30,92% dos medicamentos utilizados apresentam ação no Sistema Cardiovascular, os quais incluem Amiodarona, Losartana, Atenolol, Captopril, entre outros. Dos medicamentos utilizados que apresentaram ação no Sistema Nervoso Central (SNC) foram 29,90%, como por exemplo, Midazolam, Fentanila, Clonazepam, Haloperidol, Risperidona, entre outros.

Medicamentos utilizados que apresentaram ação anti - infecciosa 17,53%, como por exemplo, Piperacilina + Tazobactam, Meropenem, Cefepime, Eritromicina, Ceftriaxona, entre outros. Medicamentos utilizados que apresentaram ação anti - inflamatória 7,22%, como por exemplo, Hidrocortisona, Dexametasona, Prednisona, Budesonida, Prometazina, entre outros. Medicamentos utilizados que apresentaram ação como Repositores de Eletrólitos 4,13%, como por exemplo, Cloreto de Potássio, Sulfato de Magnésio, Bicarbonato de Sódio e Gluconato de Cálcio.

Outros tipos de medicamentos, pertencentes às classes medicamentosas diversas, foram identificados durante a pesquisa, totalizando 97 diferentes fármacos utilizados, representando 10,30%, dentre eles, Omeprazol, Cimetidina, Ondansetron, Tiamina, Aminofilina, Ranitidina, Levotiroxina. Na Tabela 2 é possível observar as classes medicamentosas que apresentaram alta prevalência de IM e significância clínica no estudo.

Tabela 2 – Classes medicamentosas que apresentaram alta prevalência da ocorrência de IM e significância clínica.

Medicamentos mais utilizados	Número (%)
Sistema Cardiovascular	30 (30,92%)
Sistema Nervoso Central	29 (29,90%)
Anti – infecciosos	17 (17,53%)
Anti – inflamatórios	07 (7,22%)
Repositor de eletrólitos	04 (4,13%)
Outros	10 (10,30%)
TOTAL	97 (100%)

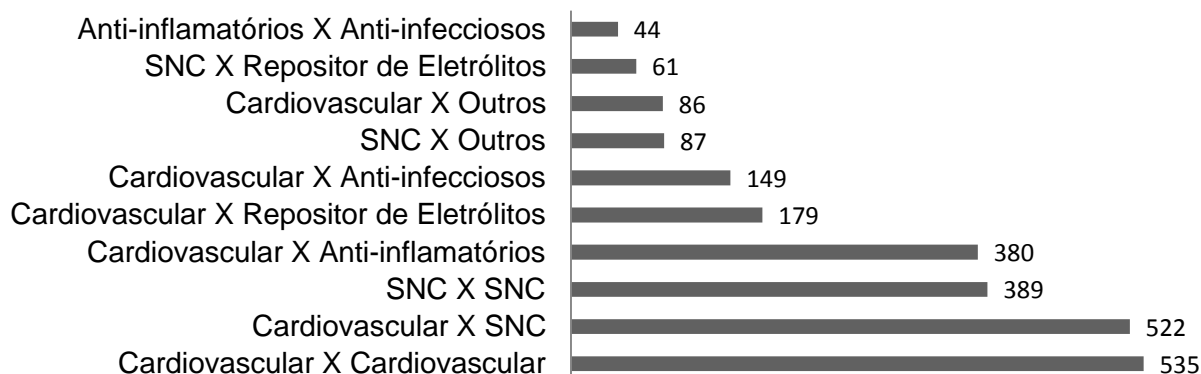
Fonte: Criado pelas autoras. Gurupi – TO, 2015.

As classes medicamentosas referidas acima foram separadas (Gráfico 1), levando em consideração as IM que foram mais prevalentes. A principal ocorrência ocorreu entre fármacos que agem no Sistema Cardiovascular e outros fármacos que também tem sua ação no Sistema Cardiovascular, apresentando 535 (22%). Interações entre fármacos com ação no Sistema Cardiovascular e no Sistema Nervoso Central (SNC) foram 522 (21,46%). Interações entre fármacos que agem no Sistema Nervoso Central e fármacos que também agem no Sistema Nervoso Central foram 389 (16%). As interações entre fármacos que agem no Sistema Cardiovascular e Anti - inflamatórios foram 380 (15,62%).

As interações entre fármacos que agem no Sistema Cardiovascular e Repositores de Eletrólitos foram 179 (7,36%). Interações entre fármacos que agem no Sistema Cardiovascular e Anti - infecciosos foram 149 (6,13%). Interações entre fármacos que agem no Sistema Nervoso Central e Outros (3,58%). Interações entre fármacos que agem no Sistema Cardiovascular e Outros 86 (3,54%). Interações entre fármacos que agem no Sistema Nervoso Central e Repositores de Eletrólitos foram 61 (2,5%). Interações entre fármacos Anti - inflamatórios e Anti - infecciosos 44 (1,8%).

As IM são classificadas de acordo com o grau de risco que elas apresentam. Na Tabela 3 é possível observar a quantidade e a classificação das interações encontradas neste estudo. As IM consideradas Leve representaram 996 (17,67%), as consideradas Moderada representaram 3.908 (69,30%) das IM ocorridas. As IM que foram consideradas como Grave representaram 683 (12,11%). Houve IM consideradas como Contraindicada, as quais totalizaram 52 (0,92%).

Gráfico 1 - Classes de medicamentos que interagiram entre si, apresentando alta prevalência da ocorrência de IM.



Fonte: Criado pelas autoras. Gurupi – TO, 2015.

A classificação das IM identificadas como Moderada nesta investigação, totalizaram 69,30%, as IM classificadas como Leve totalizaram 17,67%, as IM classificadas como Grave totalizaram 12,11% e as classificadas como Contraindicadas totalizaram 0,92%.

Tabela 3 - Classificação das IM ocorridas durante o estudo através da utilização do software Medscape®.

Característica	Número (%)
Leve	996 (17,67%)
Moderada	3.908 (69,30%)
Grave	683 (12,11%)
Contraindicada	52 (0,92%)
TOTAL	5.639 (100%)

Fonte: Criado pelas autoras. Gurupi – TO, 2015.

No entanto, para uma eficácia maior dos resultados, bem como uma análise mais apurada destes, seria necessário, além de classificar as IM, apresentar os riscos ao paciente diante da ocorrência destas. Porém, o software utilizado como ferramenta de pesquisa, não apresentava tal opção, sendo assim, seria necessário um estudo complementar, utilizando os dados encontrados neste estudo, para uma análise mais abrangente dos riscos relacionados à ocorrência, prevalência e classificação de IM na referida UTI.

4. DISCUSSÃO

A identificação de IM através da utilização de software específico para este fim detecta apenas a existência desta, no entanto, não evidenciam os possíveis eventos adversos e/ou problemas advindos da ocorrência de IM, principalmente no contexto da UTI, que muitas vezes é composta por pacientes que utilizam diversos fármacos concomitantemente, alguns destes em idade superior a sessenta anos, com patologias crônicas que requerem utilização de medicamentos de uso contínuo. Tais fatores podem agravar e/ou comprometer a saúde destes pacientes.

Sobre este aspecto, a prevalência de IM apresentada neste estudo (superior à 80%) foi superior aos demais estudos analisados. Rossignoli et al. (2006) realizaram análise de prescrições na UTI do Hospital Universitário de Marília (SP) e encontraram um quantitativo de 53% de prevalência de IM. Vieira et al. (2012) analisaram as prescrições da UTI de dois hospitais de ensino da cidade de Goiânia, e afirmam ter identificado 63,2% de prevalência de IM consideradas potenciais. Observa-se que a prevalência de IM em UTI em hospitais de diversas localidades do país necessita de intervenção para mudança.

Houve predominância do sexo masculino, corroborando com dados da Política Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem do Ministério da Saúde (BRASIL, 2009), em relação às mulheres, os homens são mais vulneráveis às doenças, além disso, não buscam serviços de atenção básica à saúde como as mulheres, tornando-os mais susceptíveis a internações.

A média de medicamentos prescritos por prescrição foi de 10 medicamentos, onde o mínimo encontrado foi um medicamento e o máximo foi 19 medicamentos prescritos na mesma prescrição médica. Vale ressaltar que a quantidade de medicamentos prescritos é diretamente proporcional à ocorrência de IM, ou seja, quanto mais medicamentos prescritos concomitantemente, maior a possibilidade de ocorrerem IM, eventos adversos, além de ocasionar riscos aos pacientes (CEDRAZ; SANTOS-JUNIOR, 2014).

Uma observação importante é a ocorrência de IM entre fármacos que agem no sistema cardiovascular, apresentando um quantitativo de 22%. Neste contexto, por se tratar de medicamentos de uso contínuo, onde uma grande parte dos pacientes é idosa, há de se considerar que o reajuste da dose seja vantajoso para a terapêutica, além do monitoramento do paciente e a avaliação do risco/benefício com a finalidade de evitar a ocorrência de IM, bem como de eventos adversos (FERREIRA-JUNIOR et al., 2016).

Quanto à classificação, houve predominância de IM moderada (69,30%). Deve –se levar em consideração a importância clínica de tais IM. De acordo com o Software Medscape®, a IM moderada que ocorre entre os anti – hipertensivos Amiodarona e Captopril ocasionam aumento dos efeitos por sinergismo farmacodinâmico, sendo recomendado o monitoramento da pressão arterial, visto que ambas as drogas diminuem a pressão arterial.

A IM mais prevalente observada ocorreu entre o Midazolam e a Norepinefrina, ambos possuem o sítio de ação no SNC, e de acordo com o Software consultado, a interação entre ambos é classificada como moderada, ocasionando aumento da ação do Midazolam e diminuindo a sedação causada pela Norepinefrina, recomendando – se o uso de forma monitorada.

Ainda de acordo com o software consultado, as interações classificadas como Contraindicadas deveriam ser expressamente evitadas. A IM resultante do uso de Ceftriaxona e Gluconato de Cálcio de forma simultânea, a qual foi observada neste estudo, resulta em formação de precipitados de cálcio (COELHO; BRUM, 2012).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através deste estudo, foi possível analisar as IM ocorridas na UTI do HRG e proceder a classificação destas de acordo com sua gravidade (leve, moderada, grave e contraindicada). Observou - se que 81,07% das prescrições analisadas apresentavam algum tipo de IM. Demonstrando alta prevalência de IM no local estudado, além da observação de IM classificadas como contraindicadas, que podem colocar em risco a saúde dos pacientes.

Sendo assim, este estudo contribuiu com a disseminação de informações farmacoepidemiológicas sobre a ocorrência de IM na região Sul do Tocantins, onde há escassez de dados relacionados à essa temática. Portanto, é essencial a realização de estudos complementares que possam explicitar os possíveis riscos relacionados à gravidade dessas IM identificadas neste estudo.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, SM. et al. Prevalência e classificação de interações entre medicamentos dispensados para pacientes em terapia intensiva. *Einstein*, v. 5, n. 4, 2007, p: 347-51.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. *Política Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem: princípios e diretrizes*. Brasília: 2009, 92p.

CEDRAZ, KN, SANTOS-JUNIOR, MC. 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.*, v. 12, n. 2, 2014, p: 1-7.

COELHO, PV; BRUM, CA. Interações de medicamentos agentes antibacterianos em prescrições de um hospital público de Minas Gerais. *Rev. Bras. Farm.*, v. 93, n. 3, 2012, p: 341-346.

FARIA, LMP, CASSIANI, SHB. Interação medicamentosa: conhecimento de enfermeiros das unidades de terapia intensiva. *Acta Paul Enferm.*, v. 24, n. 2, 2011, p: 264-70.

FERREIRA-JUNIOR, CL. et al. Análise das Interações Medicamentosas em Prescrições de uma Instituição de Longa Permanência em um Município de Minas Gerais. *Boletim Informativo Geum*, v. 7, n. 1, 2016, p: 64-70.

GOMES, MJV; REIS, AMM. *Ciências Farmacêuticas: Uma Abordagem em Farmácia Hospitalar*. São Paulo, Rio de Janeiro e Belo Horizonte: Atheneu, 2009, p: 276-380.

GOODMAN, LS; GILMAN, A. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

HAMMES, JA. et al. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga - droga em unidades de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva*, v. 20, n. 4, 2008, p: 349-54.

HOEFLER, R. Interações medicamentosas. *Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS-FTN-Organization*, 2005. Disponível em:
<http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1339871306intMed.pdf>. Acesso em: 10/04/2015.

HOEFLER, R; WANNMACHER, L. Interações de Medicamentos. *Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados*, n. 4, 2012, p: 1-14.

LOCATELLI, J. et al. Interação medicamentosa na UTI: como o farmacêutico pode auxiliar médico/paciente? *einstein: educ contin saúde*, v. 8, n. 4, 2010, p: 172-4.

MATOS, VTG et al. Avaliação das Interações Medicamentosas em Prescrições Hospitalares de Pacientes Sob Uso de Anti-Hipertensivos. *Lat. Am. J. Pharm.*, v. 28, n. 4, 2009, p: 501-6.

RANG, HP. et al. *Farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

ROSSIGNOLI, PS. et al. Occurrence of Drug Interactions in Intensive Care Unit: evaluation of medical prescriptions. *Rev. Bras. Farm.*, v. 87, n. 4, 2006, p: 1-4.

VIEIRA, LB. et al. Interações Medicamentosas Potenciais em Pacientes de Unidades de Terapia Intensiva. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*, v. 33, n. 3, 2012, p: 401-408.

ZANINI, AC; OGA, S. *Farmacologia Aplicada*. 5. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1994.