

Jean André Hammes¹, Felipe Pfuetszenreiter¹, Fabrício da Silveira¹, Álvaro Koenig², Glauco Adrieno Westphal³

Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva

Potential drug interactions prevalence in intensive care units

1. Médicos, Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE - Joinville (SC), Brasil.

2. Professor de Farmacologia Clínica do Departamento de Medicina da Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE - Joinville (SC), Brasil.

3. Professor de Medicina Intensiva do Departamento de Medicina da Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE - Joinville (SC), Brasil.

RESUMO

Objetivos: Interações medicamentosas ocorrem quando os efeitos e/ou a toxicidade de um fármaco são alterados pela presença de outro. São geralmente imprevisíveis e indesejáveis. Realizado estudo com objetivo de verificar a prevalência e o valor clínico das interações medicamentosas potenciais em unidades de terapia intensiva.

Métodos: Incluídos todos pacientes de três unidades de terapia intensiva em um período de 2 meses, analisados transversalmente. Foram excluídos aqueles com tempo de permanência menor que 2 dias. Os dados foram tabulados de acordo com as combinações de fármacos observadas no período de 24 horas. A presença e o valor clínico das interações medicamentosas potenciais foram conferidos ao final do seguimento.

Resultados: Analisados 140 pacientes, 67,1% apresentaram alguma interações medicamentosas potenciais significativa e das 1069 prescrições, 39,2% tiveram este achado. De 188 interações medicamentosas potenciais diferentes, 29 foram consi-

deradas altamente significativas. Por análise univariada, observou-se no grupo que apresentou interação significativa maior quantidade de medicamentos, fármacos/dia, número de médicos prescritores e tempo de internação na unidade de teapia intensiva. Por modelo de regressão logística multivariada, apenas o número de fármacos/dia correlacionou-se com o aumento do risco de interação medicamentosa potencial significativa ($p = 0.0011$); o uso de mais que 6 medicamentos/dia aumenta em 9,8 vezes este risco.

Conclusões: Pacientes em unidades de terapia intensiva estão submetidos a alto risco de interações medicamentosas potenciais e o número de fármacos/dia é condição com alto valor preditivo positivo para tal. Os intensivistas devem ser alertados para o reconhecimento do problema e criados mecanismos para o manejo adequado e prudente, diminuindo iatrogenias.

Descritores: Preparações farmacêuticas/efeitos adversos; Interações de medicamentos; Farmacologia; Toxicidade de drogas

Recebido da Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE - Joinville (SC), Brasil.

Submetido em 26 de Maio de 2008

Aceito em 10 de Novembro de 2008

Autor para correspondência:

Jean André Hammes
Rua Abdon Batista, n° 744, apt 601, Ed. Presidente, Centro
CEP: 89210-010 Joinville (SC), Brasil.
Fone: 047-99975967
E-mail: jeanhm@gmail.com

INTRODUÇÃO

Uma interação medicamentosa ocorre quando os efeitos e/ou a toxicidade de um fármaco são alterados pela presença de outro.^(1,2) Embora seus resultados possam ser tanto positivos (aumento da eficácia) como negativos (diminuição da eficácia, toxicidade ou idiosincrasia), elas são geralmente imprevisíveis e indesejáveis na farmacoterapia.⁽³⁾

Com o desenvolvimento contínuo de novos medicamentos e, conseqüentemente, prescrições com combinações cada vez mais complexas, tornou-se muito difícil para médicos e farmacêuticos reconhecerem potenciais interações.⁽⁴⁾

O risco de sua ocorrência e a gravidade dependem de alguns fatores; entre os

quais, o número de medicações prescritas, duração do tratamento, idade do paciente e estados de doença. Pacientes que requerem grande número de fármacos, longo tempo de tratamento, com alterações fisiológicas da idade ou certas doenças como insuficiência renal, choque,⁽⁵⁻⁸⁾ hepatopatias como a cirrose e hepatites virais agudas^(9,10) são considerados de alto risco para interações medicamentosas severas.

Resultados do Harvard Medical Practice Study II,⁽¹¹⁾ revelam que as complicações relacionadas ao uso de medicações são o tipo de evento adverso mais comum na internação hospitalar (19% dos pacientes); sendo que, 2-3% dos pacientes hospitalizados experimentam reações provocadas especificamente por interações farmacológicas.^(12,13) Em unidades de terapia intensiva (UTI), estudos revelam que potenciais interações medicamentosas possam ocorrer em 44.3-95% dos pacientes.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ No entanto, os estudos são escassos e limitados no que se refere a medida do real valor clínico destas.

A medida deste potencial (valor clínico) deve ser viabilizada pesando a gravidade do efeito e o nível de evidência. Foi conduzido um estudo baseado em prescrições médicas em três UTI de Joinville (SC), com objetivo de verificar a prevalência de interações medicamentosas potenciais (IMP), classificar seu valor clínico e identificar possíveis fatores de risco.

MÉTODOS

Foram identificados todos pacientes admitidos em três UTI de Joinville (SC) em dois períodos distintos: 1 de outubro a 4 de novembro de 2004 e 7 de março a 6 de abril de 2005, tendo sido envolvidas uma UTI neuro-cirúrgica pública, uma UTI geral pública e uma UTI geral privada.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com tempo de permanência na UTI superior a 48 horas. Foram coletados dados de prontuários e prescrições médicas, sendo que nas UTIs públicas a coleta foi efetuada de forma prospectiva no período acima mencionado. Posteriormente, a pesquisa foi estendida a UTI privada, onde a coleta sucedeu-se de forma retrospectiva, selecionando todos pa-

cientes admitidos na UTI no mesmo período referido.

As informações registradas incluíram idade, sexo, data de internação hospitalar, data de admissão na UTI, causa da admissão, escore Acute Physiological Chronic Health Evaluation (APACHE) II, desfecho ao final do seguimento (alta ou óbito), prescrições de 24 horas e número de médicos prescritores. Foi mantida confidencialidade na coleta, pacientes e médicos não foram identificados, consentimento informado não foi considerado necessário pelas comissões éticas das instituições envolvidas.

Os dados foram tabulados de acordo com as combinações de fármacos observadas no período de 24 horas. Foram excluídas as drogas que nas prescrições manuais não puderam ser reconhecidas por ilegibilidade, os suplementos nutricionais, os componentes hidro-eletrolíticos, insulina e vitaminas.

O processo de conferência de interações medicamentosas potenciais foi realizada através do software *iFacts™ 2005* versão para *Palm OS*, do mesmo autor do livro *Drug Interaction Facts*⁽⁴⁾ - sistema escolhido pela sua alta acurácia quando comparado a outros modelos.⁽¹⁷⁾

No caso da não existência do fármaco no banco de dados do *iFacts™ 2005*, a combinação foi considerada sem risco de potencial interação. Neste caso, não foi efetuada conferência por classe farmacológica, porque nem toda droga dentro de uma mesma classe é igualmente susceptível a interações medicamentosas.⁽¹⁸⁾

Esse processo de conferência ocorreu ao final do seguimento, os pesquisadores não tiveram conhecimento das interações medicamentosas potenciais durante o processo de coleta. O estudo não contemplou meios para averiguar a real ocorrência de interações.

A medida do valor clínico das IMP foi viabilizada mensurando a gravidade do efeito (intensidade) e o nível de evidência, informações fornecidas pelo *iFacts™ 2005*.⁽⁴⁾ Quantificou-se o valor clínico de 1 a 5 conforme esquema proposto pela quadro 1 que está em acordo com a literatura.^(4,5,19)

Considerou-se IMP significativas aquelas com valor clínico de nível 1 a 3 sendo altamente significativas as que atendiam a condição de valor clínico 1 ou 2, correspon-

Quadro 1 - Classificação do valor clínico das interações medicamentosas

Intensidade	Nível de evidência				
	Estabelecida	Provável	Suspeita	Possível	Implausível
Grave	1	1	1	4	5
Moderada	2	2	2	4	5
Mínima	3	3	3	5	5

Recomendações: 1 - evitar combinação; 2 - usualmente evitar combinação; 3 - minimizar o risco; 4 - nenhuma ação é requerida; 5 - não há interação; Gravidade: grave (potencial risco à vida ou dano irreversível), moderada (piora do estado clínico), mínima (leve ou imperceptível).

Fonte: (Adaptado de Jansman, 2005)⁽²⁰⁾

dente a intensidade grave ou moderada e evidência estabelecida ou provável.

As análises estatísticas foram efetuadas utilizando os softwares GraphPad Prism 4.0[®] e EPI Info 3.3.2[®]. As diferenças estatísticas entre o grupo de pacientes que apresentou IMP de importância clínica e o grupo que não apresentou foram primeiramente avaliadas por análise univariada pelo teste não-paramétrico de Mann-Whitney - o intervalo de confiança utilizado foi de 95%. As variáveis com $p < 0.05$ foram selecionadas para um modelo de regressão logística multivariada.

RESULTADOS

Foram analisados 140 pacientes, sendo 49 (35%) de UTI Geral Pública, 44 (31%) de UTI neurológica/cirúrgica pública e 47 (34%) de UTI geral privada. A população estudada apresentou média de idade de $53,34 \pm 20,25$, sendo 92 homens e 48 mulheres. O escore APACHE II médio foi de $18,22 \pm 7,86$. A média de drogas por dia foi de $6,76 \pm 2,16$ com média de $13,10 \pm 5,95$ medicamentos diferentes por paciente ao final da observação. O período analisado foi em média $10,71 \pm 12,96$ dias e o número de prescrições $7,64 \pm 6,66$ para cada paciente.

Em relação à causa de admissão, 68 (48,6%) pacientes eram cirúrgicos e 72 (51,4%) clínicos. Nos primeiros, foi mais freqüente pacientes de pós-operatório de neurocirurgia (15), politrauma (13), traumatismo cranioencefálico (12) e pós-operatório de cirurgia geral (10); seguindo, pós-operatório de cirurgia cardíaca (7), pós-operatório de cirurgia torácica (4) e outras causas (7). Nos pacientes clínicos a distribuição decrescente foi insuficiência respiratória aguda (20), acidente vascular cerebral (14), septicemia (13), infarto agudo do miocárdio (6), insuficiência cardíaca (6), neoplasia (3), grande queimadura (3) e outras causas (7).

Foram avaliadas 1.069 prescrições de 24 horas, contendo 159 fármacos; 775 (72,5%) apresentaram alguma IMP; 419 (39,2%) com pelo menos uma IMP significativa, valor clínico nível 1 a 3 de Tatro (2005). De toda amostra, 123 (87,9%) pacientes foram expostos a alguma IMP, 94 (67,1%) com IMP significativa e 49 (35%) com IMP altamente significativa. Foram detectadas 188 IMP; destas, 96 significativas e 29 altamente significativas (Tabela 1).

Observa-se a distribuição de acordo com o valor clínico e documentação nas figuras 1 e 2, respectivamente. Quanto ao início do efeito, 51,6% das IMP detectadas poderiam ter início tardio (após 24 horas) e 48,4% teriam início rápido (dentro de 24 horas) caso ocorressem. Com relação à gravidade, 39,7% teriam efeitos mínimos (imperceptíveis ou leves), 50,4% moderados (piora do estado clínico) e, 9,8% graves (potencial risco à vida ou dano irreversível).

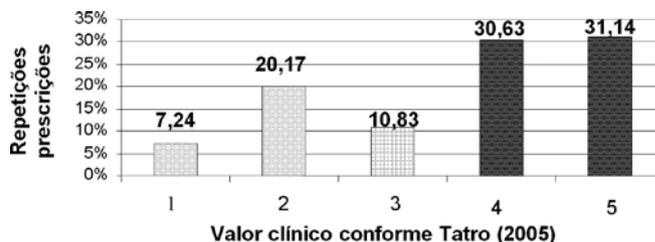


Figura 1 - Estratificação das interações medicamentosas potenciais de acordo com valor clínico.

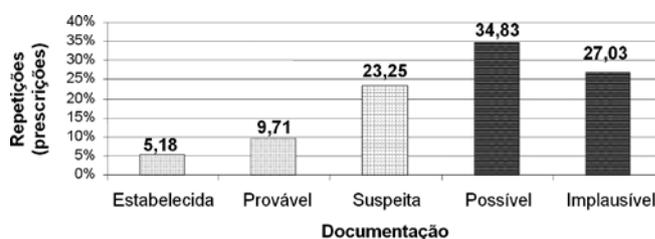


Figura 2. Estratificação das interações medicamentosas potenciais de acordo com nível de evidência ou documentação.

Tabela 1 - Lista das 10 interações medicamentosas potenciais altamente significativas mais freqüentes

Potenciais interações	Valor clínico	Intensidade	Documentação	Rep.	% (N)
1 Captopril – espirolactona	1	Grave	Provável	27	5,71 (8)
2 Pancuronio – vancomicina	2	Moderada	Provável	12	5,71 (8)
3 Amicacina – piperacilina-tazobactam	2	Moderada	Provável	12	4,29 (6)
4 Digoxina – furosemida	1	Grave	Provável	11	3,57 (5)
5 AAS – hidrocortisona	2	Moderada	Provável	17	3,57 (5)
6 Dexametasona – fenitoína	2	Moderada	Estabelecida	24	3,57 (5)
7 Amiodarona – fenitoína	2	Moderada	Provável	11	2,86 (4)
8 Fenitoína – hidrocortisona	2	Moderada	Estabelecida	20	2,86 (4)
9 Amicacina – pancuronio	1	Grave	Provável	7	2,14 (3)
10 Amicacina – ampicilina-sulbactam	2	Moderada	Provável	5	2,14 (3)

Rep = N^o de repetições = prescrições

Entre as IMP altamente significativas detectadas, a classe farmacológica que teve maior prevalência foram os antimicrobianos (23%) e o seu maior representante os aminoglicosídeos. A segunda classe mais prevalente foi a dos anticonvulsivantes (10,2%), sendo a fenitoína o principal fármaco envolvido; e, os anti-hipertensivos (10,2%), com IECA e beta-bloqueadores entre os mais presentes. A seguir, corticóides (9%), bloqueadores neuromusculares (7,7%), anti-arrítmicos (6,4%) e anti-fúngicos (5,1%). Com a prevalência no valor de 3,8% seguem os antiagregantes plaquetários, benzodiazepínicos e diuréticos; 2,6% anticoagulantes e broncodilatadores e 1,3% para anestésicos, anti-eméticos, anti-psicóticos, barbitúricos, opiáceos e simpaticomiméticos.

Comparado o grupo que foi exposto a alguma IMP significativa com um grupo controle (sem IMP significativa), observou-se por análise univariada o resultado abaixo (Tabela 2).

O grupo de pacientes com IMP significativa permaneceu tempo médio de internação em dias relativamente maior ($10,73 \pm 11,96$ vs. $10,65 \pm 14,93$, $p=0,0292$). O número de fármacos foi também superior neste grupo ($14,95 \pm 5,76$ vs. $9,33 \pm 4,38$, $p<0,0001$); da mesma forma, o número de fármacos/dia ($7,59 \pm 1,91$ vs. $5,07 \pm 1,60$, $p<0,0001$). Não obstante, o número de profissionais prescritores envolvidos foi maior no primeiro grupo ($5,41 \pm 2,70$ vs. $4,37 \pm 2,79$, $p=0,0261$). Não houve diferenças na idade, APACHE II e tempo de internação hospitalar anterior.

Ajustado modelo de regressão logística multivariada com as variáveis que obtiveram $p<0,05$ na análise univariada anterior, observou-se que apenas o número de fármacos/dia está relacionado com a presença de IMP significativa ($p = 0,0011$).

Neste modelo, o uso de mais que 6 fármacos por dia aumentou em 9.8 vezes o risco de IMP significativa (sen-

sibilidade 75,5%, especificidade 76,1%, valor preditivo positivo 86,6%, valor preditivo negativo 60,3% e acurácia 75,7%).

A média de idade nos pacientes cirúrgicos foi menor que nos pacientes clínicos ($49,78 \pm 20,24$ vs. $56,71 \pm 19,75$; $p = 0,0398$). O APACHE II também foi menor nestes pacientes ($16,79 \pm 8,03$ vs. $19,57 \pm 7,39$; $p = 0,0252$). O número de fármacos utilizadas durante o período analisado foi maior nos pacientes clínicos ($14,61 \pm 6,07$ vs. $11,50 \pm 5,45$; $p = 0,0027$), bem como a média de medicamentos por dia ($7,34 \pm 2,01$ vs. $6,15 \pm 2,17$; $p = 0,0006$). Não houve diferenças entre os dois grupos no que se refere a prescrições com IMP significativas ($3,22 \pm 3,89$ vs. $2,75 \pm 5,01$; $p =$ não significativo [NS]). O número de profissionais e o tempo analisado entre os grupos foi semelhante.

De acordo com a natureza da instituição, UTI pública ou privada, observou-se média de idade superior no grupo privado ($58,06 \pm 21,07$ vs. $56,71 \pm 19,80$; $p=0,0304$). O tempo de internação hospitalar precedendo admissão na UTI foi inferior na instituição privada ($5,23 \pm 14,84$ vs. $8,82 \pm 16,17$, $p=0,0007$) e também o tempo de permanência na UTI ($7,60 \pm 8,61$ vs. $10,65 \pm 10,91$; $p = 0,0119$). Não houveram diferenças no APACHE II, número total de medicamentos, número de fármacos/dia e número de profissionais prescritores. Não ocorreu diferença entre a prevalência de interações medicamentosas potenciais.

Em relação ao grupo de pacientes sobreviventes *versus* não-sobreviventes, verificou-se uma maior carga de exposição diária a fármacos (medicamentos/dia) nos pacientes que evoluíram com óbito ($7,58 \pm 2,39$ vs. $6,51 \pm 2,03$; $p=0,0256$). No entanto, não houve correlação com a presença de interações medicamentosas significativas. Estes pacientes tinham idade mais avançada ($62,42 \pm 17,94$ vs. $50,54 \pm 20,17$; $p = 0,0022$) e escore de APACHE II mais elevado ($24,12 \pm 7,48$ vs. $16,40 \pm 7,07$; $p < 0,0001$).

Tabela 2 – Perfil dos pacientes de acordo com a presença ou ausência de interações medicamentosas potenciais significativas

Variáveis	Grupo com IMP significativas	Grupo sem IMP significativas	Valor de p
Idade (anos)	$50,65 \pm 21,58$ (46)	$54,66 \pm 19,55$ (94)	NS
APACHE II	$17,07 \pm 8,90$ (46)	$18,79 \pm 7,29$ (94)	NS
Tempo de internação prévia (dias)	$7,07 \pm 13,01$ (46)	$7,28 \pm 15,36$ (94)	NS
Tempo na UTI (dias)	$10,65 \pm 14,93$ (46)	$10,73 \pm 11,96$ (94)	0,0292
Fármacos diferentes (N)	$9,33 \pm 4,38$ (46)	$14,95 \pm 5,76$ (94)	<0,0001
Médicos prescritores (N)	$4,37 \pm 2,79$ (43)	$5,41 \pm 2,70$ (88)	0,0261
Prescrições (N)	$6,39 \pm 6,07$ (46)	$8,24 \pm 6,88$ (94)	0,0187
Fármacos por dia (N)	$5,07 \pm 1,60$ (46)	$7,59 \pm 1,91$ (94)	<0,0001

IMP – interações medicamentosas potenciais; APACHE – Acute Physiological Chronic Health Evaluation; UTI – unidade de terapia intensiva; N – número; NS – não significativo. Resultados expressos em média \pm desvio padrão (número de pacientes analisados). Teste de Mann-Whitney

DISCUSSÃO

O estudo demonstrou alta prevalência de IMP nas UTIs, de acordo com ensaios já realizados.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Diferencialmente a estudos observacionais prévios, estratificou-se este risco potencial para verificar seu real valor clínico. Foi observado maior prevalência de IMP com pouco valor clínico (nível 4 e 5), para as quais nenhuma intervenção é necessária, embora número ainda importante de IMP significativas (nível 1, 2 e 3) tenha sido reconhecidas.

Levando-se em consideração que os pacientes em UTI freqüentemente tem idade avançada e alterações fisiológicas, somando-se condições clínicas desfavoráveis ao metabolismo dos fármacos como choque, insuficiência renal e hepatopatias, pode-se supor que a relevância das interações potenciais mesmo pouco significantes tenha importância na prevenção de efeitos adversos indesejáveis.

Confirmando afirmações prévias,⁽⁵⁾ verificou-se que os pacientes do grupo com IMP significativa utilizaram maior número de fármacos durante a internação, maior número de medicamentos/dia e maior tempo de internação na UTI - possivelmente pelo aumento da carga de exposição medicamentosa e possibilidade de combinações mais complexas. Inesperadamente, o grupo de pacientes com IMP significativa também apresentou maior número de profissionais prescritores no decorrer do tratamento, fator que merece consideração.

A partir de análise multivariada, o único fator de risco independente para aumento do risco de IMP significativas foi o número de fármacos/dia, risco substancialmente aumentando quando mais que 6 variedades medicamentosas são utilizadas.

Não cabe aqui a discussão individualizada da abordagem das IMP, mas sabe-se que a maioria pode ser controlada por outros meios que não a suspensão da combinação, mas sim com ajustes de dose e monitoração dos possíveis eventos adversos, ou seja, uma avaliação individualizada de risco e benefício.

Dentre os fatores de confusão existentes nesta pesquisa, alguns não foram controlados. Os arranjos droga-droga da prescrição de 24 horas supõe que todos medicamentos estariam em uso simultâneo, mas as administrações ocorrem em horários diferentes dentro do dia e existem diferenças na velocidade de seu metabolismo. Fármacos não cadastrados no iFacts™ 2005, independente de seu par, foram consideradas como sem IMP; portanto, a prevalência de IMP pode ter sido subestimada. A pesquisa avaliou a situação dos pacientes no período de estudo, muitos foram analisados em apenas um momento da sua internação; assim, nenhuma inferência confiável a respeito do tempo de

internação pôde ser feita.

Existem evidências de que o risco potencial tem relação direta com a real ocorrência de interações medicamentosas. Em estudo prévio envolvendo pacientes de UTI cirúrgica, verificou-se que 44,3% dos pacientes foram expostos a IMP, 19,3% efetivamente tiveram alterações analíticas relacionadas a interação medicamentosa e 6,4% desenvolveram manifestações clínicas.⁽¹⁴⁾ Embora o estudo tenha classificado as interações em relação a gravidade e documentação, a sua real ocorrência não foi contemplada na pesquisa. As IMP graves tais como captopril-espironolactona e furosemida-digoxina, drogas de associação habitual, tem ocorrência infreqüente na prática clínica. Neste contexto, novos ensaios clínicos devem ser realizados.

CONCLUSÃO

Os pacientes em UTI tem alta prevalência de interações medicamentosas potenciais. O número de fármacos/dia é fator de risco independente para aumento desta possibilidade. Felizmente, a maior parte das IMP não é contra-indicação ao uso do fármaco no sentido de substituição ou suspensão do uso, mas a elevada freqüência de interações com valor clínico significativo (nível 1 a 3) deve ser sempre reconhecida e seus efeitos monitorados.

Sabe-se que seu reconhecimento pode ser viabilizado na prescrição, dispensação e administração das medicações, recomenda-se que seja dada maior relevância ao tema e que sistemas de apoio neste sentido devam ser habituais no exercício da terapêutica farmacológica, visando a prevenção de iatrogenias. Os sistemas de apoio a decisão baseados em evidências tem seu lugar neste âmbito e merecem maior aplicabilidade prática.

ABSTRACT

Objectives: Drug interactions occur when effects and/or toxicity of a drug are affected by presence of another drug. They are usually unpredictable and undesirable. A study was conducted to verify the prevalence and clinical value of potential drug interactions in intensive care units

Methods: All patients, of three intensive care units were included in a cross-sectional study, over a period of two months. Patients with less than a 2 days length of stay were excluded. Data were collected from twenty-four hour prescriptions and all possible paired combinations drug-drug were recorded. Prevalence and clinical value (significance) were checked at the end of follow-up.

Results: One hundred and forty patients were analyzed, 67.1% presented with some significant potential drug interactions and of the 1069 prescriptions, 39.2% disclosed the same potential. Of

188 different potential drug interactions, 29 were considered highly significant. Univariate analysis showed that in the group with significant potential drug interactions a higher number of different drugs, drugs/day had been used, there were more prescribing physicians and extended stay in intensive care units. Adjusted to the multivariate logistic regression model, only the number of drugs/day correlated with increased risk of significant potential drug interaction ($p = 0.0011$) and, furthermore that use of more than 6 drugs/day increased relative risk by 9.8 times.

Conclusions: Critically ill patients are submitted to high risk of potential drug interactions and the number of drugs/day has a high positive predictive value for these interactions. Therefore, it is imperative that critical care physicians be constantly alert to recognize this problem and provide appropriate mechanisms for management, thereby reducing adverse outcomes.

Keywords: Pharmaceutical preparations/adverse effects; Drug interactions; Drug toxicity; Pharmacology

REFERÊNCIAS

- Jankel CA, Speedie SM. Detecting drug interactions: a review of the literature. *DICP*. 1990;24(10):982-9.
- Hartshorn EA. Drug interactions. *Fam Community Health*. 1982;5(2):45-57.
- Streetman DS. Metabolic basis of drug interactions in the intensive care unit. *Crit Care Nurs Q*. 2000;22(4):1-13.
- Tatro DS, editor. *Drug interaction facts*. St. Louis: Facts and Comparisons; 2005.
- Hansten PD, Horn JR, editors. *Hansten and Horn's drug interactions*. St. Louis: *Facts and Comparisons*; 2001.
- DiPiro JT, Hooker KD, Sherman JC, Gaines MG, Wynn JJ. Effect of experimental hemorrhagic shock on hepatic drug elimination. *Crit Care Med*. 1992;20(6):810-5.
- Park GR. Molecular mechanisms of drug metabolism in the critically ill. *Br J Anaesth*. 1996;77(1):32-49.
- Kennedy JM, Riji AM. Effects of surgery on the pharmacokinetic parameters of drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1998;35(4):293-312.
- Wilkinson GR, Branch RA. Effects of hepatic disease on clinical pharmacokinetics. In: Benet LZ, Massoud N, Gambertoglio JG, editors. *Pharmacokinetic basis for drug treatment*. New York: Raven Press; c1984.
- Keiding S. Drug administration to liver patients: Aspects of liver pathophysiology. *Semin Liver Dis*. 1995;15(3):268-82.
- Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med*. 1991;324(6):377-84.
- Hallas J, Harvald B, Worm J, Beck-Nielsen J, Gram LF, Grodum E, et al. Drug related hospital admissions. Results from an intervention program. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993;45(3):199-203.
- Gosney M, Tallis R. Prescription of contraindicated and interacting drugs in elderly patients admitted to hospital. *Lancet*. 1984;2(8402):564-7.
- Sierra P, Castillo J, Gómez M, Sorribes V, Monterde J, Castañó J. [Potential and real drug interactions in critical care patients]. *Rev Esp Anestesiología Reanimación*. 1997;44(10):383-7. Spanish.
- Nielsen EW, Dybwik K. [Drug interactions in an intensive care unit]. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2004;124(22):2907-8. Norwegian.
- Meneses A, Monteiro HS. Prevalência de interações medicamentosas "droga-droga" potenciais em duas UTIs (pública X privada) de Fortaleza, Brasil. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2000;12(1):4-7.
- Barrons R. Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61(4):380-5.
- Herman RJ. Drug interactions and the statins. *CMAJ*. 1999;161(10):1281-6. Review.
- Sjoqvist F. *FASS 2000*. Stockholm: LINFO Drug Information Ltd; 2000. P.1481-6.
- Jansman FG, Jansen AJ, Coenen JL, de Graaf JC, Smith WM, Sleijter DT, Browsers JR. Assessing the clinical significance of drug interactions with fluorouracil in patients with colorectal cancer. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62(17):1788-93.