



Interações medicamentosas induzidas pelo aprazamento e os erros no preparo de antibacterianos

Drug interactions resulting from scheduling and errors in the preparation of antibacterials

Francisco Gilberto Fernandes Pereira¹, Geórgia Alcântara Alencar Melo², Nelson Miguel Galindo Neto², Rhanna Emanuela Fontenele Lima Carvalho³, Eugenié Desirré Rabelo Néri⁴, Joselany Áfio Caetano²

Objetivo: identificar as interações medicamentosas induzidas pelo aprazamento e os erros no preparo de antibacterianos administrados. **Métodos:** estudo observacional e transversal, realizado em clínicas médicas de um hospital da rede sentinela. A coleta de dados ocorreu por meio da observação das prescrições e do preparo de 265 doses de antibacterianos com a utilização de um *check-list*. **Resultados:** prevaleceu a administração da Piperaciclina e Tazobactan, com 51 doses. O aprazamento de horário dos antibacterianos com outro medicamento ocorreu prevalentemente no período matutino, destacando-se interações com anticoagulantes injetáveis e entre antimicrobianos de classes diferentes, e associou-se à não disponibilidade no setor de orientações impressas acerca dos cuidados com a administração do medicamento ($p=0,003$). O principal erro encontrado foi o de dose (32,5%). **Conclusão:** o aprazamento de antibacterianos em setor de clínica médica pode potencializar possíveis interações medicamentosas e os erros de dose são identificados na administração dos medicamentos.

Descritores: Antibacterianos; Erros de Medicação; Unidades Hospitalares; Interações de Medicamentos; Enfermagem Médico-Cirúrgica.

Objective: to identify drug interactions resulting from scheduling and errors in the preparation of antibacterials. **Methods:** observational and cross-sectional study carried out in medical clinics of a sentinel hospital. Data were collected through the observation of prescriptions and the preparation of 265 doses of antibacterials with the use of a check list. **Results:** the administration of Piperaciclina and Tazobactan prevailed, with 51 doses. The scheduling of antibacterials with another drug occurred predominantly in the morning. Interactions with injectable anticoagulants and between antimicrobials of different classes stood out. The scheduling was associated with the lack of availability of printed guidelines on medication administration ($p=0.003$). The main error was the dose (32.5%). **Conclusion:** the scheduling of antibacterials in the medical clinic may potentiate possible drug interactions and dose errors have been identified in the administration of drugs.

Descriptors: Anti-Bacterial Agents; Medication Errors; Hospital Units; Drug Interactions; Medical-Surgical Nursing.

¹Universidade Federal do Piauí. Picos, PI, Brasil.

²Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, CE, Brasil.

³Universidade Estadual do Ceará. Fortaleza, CE, Brasil.

⁴Maternidade Escola Assis Chateaubriand. Fortaleza, CE, Brasil.

Autor correspondente: Francisco Gilberto Fernandes Pereira
Rua Cicero Eduardo, S/N - Junco - CEP: 64600-000. Picos, PI, Brasil. E-mail: gilberto.fp@hotmail.com

Introdução

O uso de agentes antibacterianos ocorre em larga escala, correspondendo a cerca de 30,0% dos gastos com medicamentos em instituições de saúde. Esta elevada utilização tem sido associada ao aumento dos custos de cuidados de saúde e à emergente resistência bacteriana a esses medicamentos⁽¹⁻³⁾.

Os antibacterianos representam a classe de medicamento mais prescrita nos hospitais devido à sua ação de destruição das bactérias, bem como aos erros de administração que chegam a 27,4%. Ao considerar-se que no ambiente hospitalar, cerca de 20 a 50,0% dos antimicrobianos são utilizados de forma inadequada entre outras causas, pela administração incorreta, considera-se a importância da vigilância do uso destes medicamentos⁽⁴⁾. Neste contexto, a fim de melhorar a qualidade do tratamento com antibacterianos e reduzir os custos relacionados aos seus eventos adversos, iniciativas que versam sobre a investigação das etapas de prescrição, preparo e administração são pertinentes aos ambientes de saúde⁽⁵⁾.

As prescrições apresentam, simultaneamente, diversos medicamentos que podem possuir interação medicamentosa e até contra-indicação de administração simultânea. As potenciais interações medicamentosas podem possuir resultados positivos (aumento da efetividade), entretanto, na maioria das vezes, os efeitos obtidos são negativos (diminuição da efetividade e toxicidade). Estudo realizado em Unidades de Terapia Intensiva apontou que essas podem ocorrer em até 71,0% dos pacientes e que, entre outros fatores, podem ser causadas pelo aprazamento dos horários das administrações⁽⁶⁾.

O aprazamento seguro e preciso é função do profissional enfermeiro que, a partir de horários fixos de rotina, registra os horários nos quais os medicamentos devem ser administrados. Entretanto, a distribuição de horários em momentos padronizados e fixos contribui para que vários medicamentos sejam administrados simultaneamente no mesmo paciente,

o que intensifica as chances de interação medicamentosa acidental⁽⁷⁾.

Outra etapa importante para administração segura de medicamento é o preparo. Embora este passo seja muitas vezes, negligenciado. Os erros cometidos durante o mesmo podem comprometer a segurança e eficácia da terapia medicamentosa realizada. É possível encontrar estudos realizados na última década, em bases de dados nacionais, que abordem a administração de medicamentos e os efeitos pós-administração; mas, ainda, são pouco explorados cientificamente os estudos relacionados ao aprazamento de horários (com foco na interação medicamentosa induzida pela determinação de horários para administração de medicamentos) e o preparo de antibacterianos.

As etapas de aprazamento e preparo dos antibacterianos são atribuições predominantemente da enfermagem. Desse modo, considera-se relevante investigar os erros relacionados a essas etapas, diante da necessidade de evidências científicas para corroborar com a redução da probabilidade de erro, subsidiar o planejamento da educação continuada e da formação dos profissionais da enfermagem.

Ante o exposto, o presente estudo objetivou identificar as interações medicamentosas induzidas pelo aprazamento e erros no preparo dos antibacterianos administrados.

Métodos

Trata-se de estudo observacional e transversal, realizado entre agosto e dezembro de 2014, nos setores de clínica médica em um hospital de ensino pertencente à Rede Sentinela da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, localizado em Fortaleza-Ceará, Brasil. No período de coleta de dados, as clínicas médicas do referido hospital encontravam-se divididas em dois postos de enfermagem, A e B, que contemplavam a assistência a 114 leitos nas seguintes especialidades: Dermatologia, Cardiologia, Clínica Médica, Endocrinologia, Gastroenterologia, Pneumologia,

Neurologia, Nefrologia, Hematologia e Reumatologia.

Para o cálculo amostral a partir da definição do total de doses a serem observadas, solicitou-se ao serviço de farmácia hospitalar da Instituição a quantidade de doses de antibacterianos, seccionada por turnos, dispensada para as Clínicas A e B, em um período de 30 dias anterior ao início da coleta de dados, a qual foi de 270 e 420 doses para as Clínicas A e B, respectivamente, totalizando 690.

Assim, o grupo amostral da pesquisa foi formado por 40,0% das doses informadas pelo serviço de farmácia, ou seja, 276. Este percentual amostral foi calculado com base na média de erros de preparo e administração de medicação antimicrobiana presente em outro estudo brasileiro⁽⁸⁾. Considerou-se, ainda, erro amostral de 5% e nível de confiança de 95%. Foram, portanto, realizadas 157 observações na Clínica Médica B, sendo 67, no período da manhã; 30 à tarde; e 60 a noite. Na Clínica Médica A, foram observadas 108 doses: 44 pela manhã; 22 no período vespertino; e 42 no plantão noturno. Ressalta-se que a amostra final foi de 265 doses, visto que as 11 primeiras doses observadas foram descartadas devido ao efeito *Hawthorne*.

A coleta de dados foi operacionalizada em dias sorteados aleatoriamente pelos pesquisadores. Nestes dias específicos, os três turnos eram contemplados pela observação dos erros, independentemente de finais de semana ou feriados. A quantidade de doses observadas em cada turno variou em função da disponibilidade de antibacterianos aprazados para cada período.

A princípio, procedeu-se à leitura da prescrição médica para identificar o medicamento utilizado e o aprazamento de horário. A classificação farmacológica e a verificação das possíveis interações medicamentosas foram realizadas conforme o sistema Anatómico Terapêutico Químico do *Collaborating Center for Drug Statistics Methodology*, empregado pelo Centro Colaborador para o Monitoramento Internacional de Medicamentos⁽⁹⁾.

As coletas de dados foram realizadas por dois

pesquisadores independentes que, após treinamento prévio para padronização de suas condutas, observaram as mesmas situações de preparo. As informações coletadas por ambos foram comparadas, por meio de dupla checagem do instrumento e debate sobre o momento observado, a fim de evitar discrepância na coleta dos dados. Para evitar o efeito *Hawthorne*, comum em estudos observacionais, o qual compreende mudanças drásticas na execução de determinadas tarefas pelos sujeitos quando sabem que estão sendo observados por pessoas que não fazem parte da rotina do local de trabalho, as observações realizadas no primeiro mês de coleta de dados não foram consideradas para análise.

Foi utilizado instrumento do tipo *check-list*, com as seguintes variáveis: classificação do medicamento, tempo utilizado para o preparo, disponibilização no setor de orientações impressas acerca da administração do medicamento e erro de preparo. Ademais, os erros foram categorizados, conforme a taxonomia utilizada para pesquisas internacionais, em erros de dose, erros de horário (tempo de preparo) e escolha errada do medicamento, caracterizada pela seleção incorreta do medicamento prescrito, no momento do preparo⁽¹⁰⁾.

Os dados obtidos foram agrupados no banco de dados com auxílio do *software Statistical Package for the Social Science* 19.0 para julgamento estatístico. O teste de qui-quadrado foi realizado para identificar as associações entre as variáveis levantadas e os erros de medicação. Foi considerado nível de significância de 5%.

O estudo respeitou as exigências formais contidas nas normas nacionais e internacionais de pesquisas envolvendo seres humanos.

Resultados

Das 265 observações realizadas, as classes de antibacterianos mais utilizadas nas Clínicas foram: penicilinas 112 (42,3%), glicopeptídeos 68 (25,7%), cefalosporinas 47 (17,7%), quinolonas 22 (8,3%) e

imidazólicos 16 (6,0%). O Levofloxacino foi o antibacteriano menos utilizado, em uma frequência de quatro vezes, conforme Tabela 1.

Em relação ao aprazamento dos medicamentos, o qual foi realizado em totalidade por enfermeiros, houve predominância de horários de administração de doses nos períodos manhã e noite. Esses foram os turnos nos quais houve maior quantidade de aprazamento dos antibacterianos para administração simultânea com outros medicamentos que possuíam potenciais interações medicamentosas. Na Clínica Médica A, destacaram-se 15 aprazamentos que induziam as interações medicamentosas no período matutino e oito durante o plantão noturno, enquanto na Clínica Médica B, 39 aconteceram pela manhã e 22 à noite.

Tabela 1 – Distribuição dos tipos de antibacterianos e quantidade de interações medicamentosas (n=265)

Antibacterianos	Turno						Total
	Manhã		Tarde		Noite		
	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	
Clínica Médica A							
Ciprofloxacino	2	6	0	0	0	10	18
Piperaciclina + Tazobactam	4	4	4	7	1	10	30
Sulbactam + Ampicilina	3	7	5	6	2	6	29
Teicoplanina	3	6	0	0	0	0	9
Vancomicina	3	6	0	0	5	8	22
Total	15	29	9	13	8	34	108
Clínica Médica B							
Cefepime	5	3	2	5	4	7	26
Ceftriaxone	12	0	0	5	1	3	21
Levofloxacino	0	3	0	1	0	0	4
Metronidazol	0	0	1	6	6	3	16
Oxacilina	2	4	1	4	5	8	24
Piperaciclina + Tazobactam	8	2	0	4	6	1	21
Sulbactam + Ampicilina	2	5	0	1	0	0	8
Teicoplanina	9	0	0	0	0	7	16
Vancomicina	1	11	0	0	0	9	21
Total	39	28	4	26	22	38	157

É importante destacar que 23 doses de Piperaciclina + Tazobactam foram administradas em

associação com outros medicamentos, como Lítio e Furosemida. Sobressaem, também, neste aspecto, o Metronidazol e a Teicoplanina, com aproximadamente metade das doses administradas sob potencial interação medicamentosa. A interação medicamento-medimento foi a mais frequente, a administração concomitante com anticoagulantes injetáveis, como a Heparina Sódica de baixo peso molecular, e a associação entre cefalosporinas com penicilinas (oxacilina) destacaram-se em quantidade.

Alguns medicamentos possuíam as orientações impressas acerca da administração disponibilizadas no setor: na Clínica B, constavam as orientações quanto a Piperaciclina e o Tazobactam, enquanto na Clínica A, as informações se encontravam disponíveis acerca da Teicoplanina, do Sulbactam e da Ampicilina.

A Tabela 2 apresenta os dados referentes à interação medicamentosa induzida pelo aprazamento associada à existência de orientações impressas acerca da administração disponível no setor. Destaca-se que na Clínica B houve menos disponibilidade de informações impressas e associação estatística com maior número de aprazamentos que induziam interações (p=0,003).

Tabela 2 – Associação entre a interação medicamentosa induzida pelo aprazamento e pela disponibilidade de orientações impressas acerca da administração do antibacteriano (n=265)

Interação medicamentosa induzida pelo aprazamento	Disponibilidade de orientações impressas acerca da administração do antibacteriano		Total	p*
	Sim	Não		
Clínica Médica A				
Sim	20	12	32	
Não	39	37	76	0,286
Total	59	49	108	
Clínica Médica B				
Sim	16	49	65	
Não	7	85	92	0,003
Total	23	134	157	

*Teste qui-quadrado

Quanto aos tipos de erros observados, identificou-se que em 29 (11,6%) preparos ocorreu a escolha errada do medicamento e em 81 (32,5%) houveram erros de dose, com tendência para subdose. Em relação ao horário, o tempo de preparo apresentou-se prolongado em algumas situações, o que pode influenciar na estabilidade farmacológica dos medicamentos e, logo, configurar um erro.

Entre os medicamentos escolhidos de forma errada destaca-se que a similaridade nos nomes dos antibacterianos pode ter gerado certa confusão ou lapso na seleção da droga a ser preparada, como por exemplo os da classe das cefalosporinas (Ceftriaxona, Cefepime e Cefazolina).

No que se refere ao tempo para preparo do medicamento, a Tabela 3 apresenta média de tempo variando de 14 a 30 minutos. Foi observado que o Sulbactam, a Ampicilina e o Cefepime foram os medicamentos com maior tempo para preparo, 60 e 72 minutos, respectivamente. Enquanto a maior média, 30 minutos, foi percebida no Levofloxacino. Em contrapartida, um achado que requer atenção foi o tempo mínimo de 4 minutos para o preparo da Piperaciclina e Tazobactam na Clínica Médica B.

Tabela 3 – Distribuição do tempo para preparo de antibacterianos nas Clínicas Médicas A e B (n=265)

Antibacterianos	Tempo para o preparo (minutos)							
	Clínica Médica A				Clínica Médica B			
	n	Média	Míni- mo	Máxi- mo	n	Média	Míni- mo	Máxi- mo
Ciprofloxacino	18	15	7	28	-	-	-	-
Piperaciclina + tazobactam	30	21	10	44	21	17	4	34
Sulbactam + ampicilina	29	26	7	72	8	14	7	26
Teicoplanina	9	26	12	38	16	16	5	31
Vancomicina	22	14	5	48	21	18	6	33
Cefepime	-	-	-	-	26	22	7	60
Ceftriaxone	-	-	-	-	21	17	7	30
Levofloxacino	-	-	-	-	4	30	10	50
Metronidazol	-	-	-	-	16	22	10	31
Oxacilina	-	-	-	-	24	22	10	40

Nas situações em que o tempo de preparo foi superior a 30 minutos, observou-se que a causa da demora era a interrupção para execução de outras atividades.

Discussão

O estudo apresenta como limitação a investigação em um cenário específico, o qual pode diferir da realidade de outras clínicas médicas. Ademais, os dados obtidos se referem ao aprazamento e preparo de antibacterianos, de forma que outras classes farmacológicas podem possuir resultados diferentes.

Os antibióticos são frequentemente utilizados para tratar doenças relacionadas com infecção bacteriana devido à eficiência de ação e urgência clínica de resolubilidade. A interação medicamentosa em decorrência dos antagonismos das drogas pode fragilizar o mecanismo de ação antibiótica e o combate ineficaz às infecções pode culminar no pior prognóstico e morte do paciente^(1,11). Diante do uso de múltiplos medicamentos em pacientes no contexto hospitalar, as interações podem ocorrer e o comprometimento da eficácia antibiótica pode contribuir para o desenvolvimento de resistência bacteriana aos antibióticos⁽¹²⁻¹³⁾.

De acordo com estudo que analisou 53 culturas para antibiograma de pacientes com infecção hospitalar internados em Unidade de Terapia Intensiva, as maiores resistências bacterianas foram relacionadas às cefalosporinas e aos glicopeptídeos⁽⁵⁾. Estas classes corresponderam a 43,4% dos antibacterianos administrados nas Clínicas Médicas investigadas neste estudo. A larga utilização na clínica médica, somada com a resistência bacteriana detectada em outro estudo, alerta a enfermagem para cuidados redobrados com o aprazamento de tais medicamentos.

Resultado de estudo internacional sobre erros na administração de medicamentos em unidade de emergência ratifica que as incongruências no horário constituem os erros mais comuns nesta etapa⁽¹⁴⁾. Ao considerar que o horário de administração depende do tempo investido no preparo do medicamento,

destaca-se a relevância dos resultados deste estudo, os quais apontam a duração de 72 minutos no preparo de alguns antibacterianos.

A demora no preparo pode acarretar atraso da infusão, o que constitui erro com graves consequências, uma vez que a prescrição e o aprazamento atendem à necessidade de manutenção dos níveis plasmáticos para ação do medicamento que consideram a sua meia-vida e eliminação, assim, quando estes níveis não são mantidos por uma nova infusão, o micro-organismo pode desenvolver mecanismos de adaptação e se tornar resistente àquele princípio ativo⁽²⁾. Além disso, o preparo ocorrido por longo período pode promover exposição ambiental do medicamento e favorecer a contaminação do interior dos dispositivos utilizados no preparo e na administração⁽¹⁵⁾.

Tratando-se dos tipos de erros observados, identificaram-se a escolha errada do medicamento e os erros de dose. Estes tipos de erros são preocupantes, pois há consenso para que a indicação do antibacteriano aconteça de acordo com as características biológicas da parede celular da bactéria, caso contrário pode haver considerável dificuldade para penetração do princípio ativo no interior do micro-organismo. Assim, quando há seleção errada do medicamento nas etapas de preparo ou administração, o paciente pode ser exposto a uma substância ineficaz e farmacodinamicamente incompatível àquela bactéria⁽¹³⁾.

A frequência de erros de dose encontrada nesta pesquisa coincide com aquela demonstrada em uma avaliação nacional de 3.500 registros realizados sobre erros de medicamentos, entre os quais, 11,4% eram erros de dose⁽⁴⁾. Neste caso, a dose errada de antimicrobiano pode comprometer a biodisponibilidade, eficácia e efeito terapêutico do princípio ativo, culminando, em alguns casos, com toxicidade potencializada e ou aumento da resistência bacteriana.

Observou-se que a indisponibilidade de orientações sobre os cuidados na administração de medicamentos foi estatisticamente relacionada ao aprazamento de medicamentos com interação medi-

camentosa à serem administrados no mesmo horário. Tal achado sugere que os enfermeiros responsáveis pelos aprazamentos tendem a não cometer erros se as instruções escritas estiverem disponíveis, o que aumenta a consciência sobre a relevância da disponibilidade de informes impressos acerca da temática para consulta dos profissionais.

Neste contexto, é relevante que tais impressos possuam informações suficientes para subsidiar a utilização segura pelos profissionais de enfermagem, que devem incluir: nome do medicamento, via, indicação, contraindicação, apresentação, posologia, técnica de diluição/reconstituição, estabilidade, reações adversas, tempo de infusão e as potenciais interações medicamentosas⁽¹⁶⁾. Ademais, é importante o treinamento e a sensibilização dos profissionais para que a utilização dos impressos ocorra de forma correta, para que se sintam estimulados a aderir ao recurso disponível⁽¹⁷⁾.

A estrutura administrativa e organizacional das instituições de saúde motiva a equipe de enfermagem a seguir horários padronizados institucionalmente. Assim, tal padronização requer muita atenção dos enfermeiros responsáveis pelo aprazamento para que a possibilidade de potencial interação medicamentosa seja considerada durante o aprazamento dos medicamentos de cada paciente⁽¹⁸⁾. Para enfrentamento da indução de interação medicamentosa pelo aprazamento, salienta-se que a informatização da prescrição médica e do aprazamento da enfermagem, associada a alguma ferramenta no sistema informatizado que impeça o aprazamento de medicamentos com interação medicamentosa para o mesmo horário, constitui-se uma estratégia que pode ser eficaz.

Vislumbra-se que este estudo possa contribuir para alertar os profissionais de enfermagem quanto à necessidade de organizar os horários de administração dos medicamentos, atendendo aos princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos, de modo a garantir maior eficácia quanto ao princípio ativo utilizado e evitar as interações. Além disto, os achados levam

a refletir sobre a necessidade do uso racional de antimicrobianos e, por fim, constitui-se em conjunto de indicadores que podem subsidiar o planejamento de treinamentos e o aperfeiçoamento na formação dos profissionais de enfermagem.

Conclusão

As potenciais interações medicamentosas decorrentes do aprazamento de horário dos antibacterianos associado a outro medicamento ocorreram com maior prevalência no período matutino (Piperacilina + Tazobactam administradas em associação com Lítio e Furosemida; Metronidazol e Teicoplanina; e interação medicamento-medicamento com anticoagulantes injetáveis, e a associação entre cefalosporinas com penicilinas (oxacilina)), as quais se associaram com a não disponibilização de orientações impressas acerca dos cuidados com a administração do medicamento no setor. Deste modo, aprazamento de antibacterianos em setor de clínica médica pode potencializar possíveis interações medicamentosas e os erros de dose são identificados na administração dos medicamentos.

Colaborações

Pereira FGF contribuiu com a concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados. Melo GAA e Galindo Neto NM contribuíram com a redação do artigo e revisão crítica relevante do conteúdo intelectual. Carvalho REFL, Néri EDR e Caetano JA contribuíram na redação, revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e aprovação final da versão a ser publicada.

Referências

- Holloway KA, Rosella L, Henry D. The impact of WHO Essential Medicines Policies on inappropriate use of antibiotics. *PLoS One*. 2016; 11(3):e0152020. doi: doi.org/10.1371/journal.pone.0152020
- Guillaudin M, Griveaux A, Te Bonle F, Jandard V, Paillet M, Camus G, et al. Preparation and administration of injectable antibiotics: a tool for nurses. *Rev Infirm [Internet]*. 2013 [cited 2017 nov. 15]; 196:38-40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24427920>
- Bozkurt F, Kaya S, Tekin R, Gulsun S, Deveci O, Dayan S, et al. Analysis of antimicrobial consumption and cost in a teaching hospital. *J Infect Public Health*. 2014; 7(2):161-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2013.09.007>
- Santos L, Winkler N, Dos Santos MA, Martinbiancho J. Description of medication errors detected at a drug information Centre in Southern Brazil. *Pharm Pract [Internet]*. 2015 [cited 2017 nov. 12]; 13(1):524-31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25883691>
- Paes ARM, Câmara JT, Santos DAS, Portela NLC. Estudo epidemiológico de infecção hospitalar em Unidade de Terapia Intensiva. *Rev Enferm UFPI [Internet]*. 2014 [citado 2017 dez 20]; 3(4):10-7. Disponível em: <http://www.ojs.ufpi.br/index.php/reufpi/article/view/1858>
- Queiroz KCB, Nascimento MFS, Fernandes V, Miotto FA. Análise das interações medicamentosas identificadas em prescrições da UTI neonatal da ICU-HGU. *UNOPAR Cient Ciênc Biol Saúde [Internet]*. 2014 [citado 2017 dez 03]; 16(3):203-7. Disponível em: <http://www.pgsskroton.com.br/seer/index.php/JHealthSci/article/view/445/415>
- D'Aquino FFR, Juliani CMCM, Lima SAM, Spiri WC, Gabriel CS. Drug-related incidents in a hospital: input to improving management. *Rev Enferm UERJ [Internet]*. 2015 [cited 2017 Dec. 03]; 23(5):616-21. Available from: <http://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/enfermagemuerj/article/view/10637/18592>
- Silva AEBC, Cassiani SHB. Prospective risk analysis of the anti-infective medication administration process. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2013; 21(esp):233-41. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692013000700029>
- World Health Organization. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) index with Defined Daily Doses (DDDs). New York: WHO; 2013.

10. Saraiva DMRS. Erros de medicação: tipos, taxonomia impacto, causalidade e estratégia de gestão do risco. *Egitnia Sci* [Internet]. 2016 [citado 2017 dez. 20]; 9:7-22. Disponível em: <https://search.proquest.com/openview/b845556a2c537632760251693671c993/1?pq-origsite=scholar&cbl=1246356>
11. Becker DE. Antimicrobial drugs. *Anesth Prog*. 2013; 60(3):111-23. doi: <http://dx.doi.org/10.2344/0003-3006-60.3.111>
12. Munck C, Gumpert HK, Wallin AIN, Wang HH, Sommer MO. Prediction of resistance development against drug combinations by collateral responses to component drugs. *Sci Transl Med*. 2014; 6(262):262ra156. doi: <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3009940>
13. Rodriguez de Evgrafov M, Gumpert H, Munck C, Thomsen TT, Sommer MO. Collateral resistance and sensitivity modulate evolution of high-level resistance to drug combination treatment in *Staphylococcus aureus*. *Mol Biol Evol*. 2015; 32(5):1175-85. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/molbev/msv006>
14. Vazin A, Zamini Z, Hatam N. Frequency of medication errors in an emergency department of a large teaching hospital in Southern Iran. *Drug Healthc Patient Saf*. 2014; 6:179-84. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/DHPS.S75223>
15. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Protocolo de segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
16. Hewitt T, Cherim S, Forster A. Double checking: a second look. *J Eval Clin Pract*. 2016; 22(2):267-74. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/jep.12468>
17. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde (GVIMS). Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde (GGTES). Investigação de Eventos Adversos em Serviços de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
18. Pereira FGF, Aquino GA, Melo GAA, Praxedes CO, Caetano JA. Conformidades e não-conformidades no prepare e administração de antibacterianos. *Cogitare Enferm* [Internet]. 2016 [citado 2017 dez. 13]; 21(esp):1-9. Disponível em: http://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/23126/1/2016_art_fgfpereira.pdf