

LEVANTAMENTO DE ESTUDOS SOBRE ESTABILIDADE E COMPATIBILIDADE DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS NO ÂMBITO HOSPITALAR

Éder Jofre da Silva Andrade (1); Renata da Silva Leite (1) *; Alan Diego Silva Frade (2); Cláudia Cristina Bezerra do Vale (3); Kimberly Stefanny da Silva (4)

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba FCM-PB, renatasl.farma@gmail.com

Resumo: A estabilidade farmacêutica é a capacidade de um produto farmacêutico manter suas propriedades físicas, químicas, microbiológicas e biofarmacêuticas, dentro de limites especificados e durante todo o prazo de validade. Os objetivos deste estudo foram realizar um levantamento bibliográfico sobre os fatores que influenciam na estabilidade e compatibilidade de medicamentos injetáveis preparados em hospitais e realizar uma abordagem teórica sobre as dificuldades, causas e consequências que podem levar a instabilidade dessas preparações, através de uma revisão bibliográfica retrospectiva, qualitativa e exploratória. De acordo com o levantamento bibliográfico realizado, constatou-se que houve variação na estabilidade de alguns antimicrobianos injetáveis, sendo destacada a ampicilina, ceftriaxona e vancomicina e nas outras classes farmacológicas a variação foi menor com destaque para as reações de incompatibilidade entre fármacos, entre fármacos recipientes e diluentes. Assim, se faz necessário haver uma padronização nas rotinas de preparações de injetáveis nas instituições hospitalares, utilizando fontes seguras, confiáveis e com a criação de equipes multidisciplinares, onde o farmacêutico deve estar incluído, desta forma, minimizar os riscos para o paciente.

Palavras-chave: Estudo de estabilidade, Compatibilidade, Medicamentos injetáveis.

Introdução

Os fármacos não são administrados de forma isolada, eles são formulados a partir de combinações com um ou mais agentes não medicinais, que possuem várias funções, uma delas é manter a estabilidade da formulação (Silva *et al.*, 2008; Ansel, Popovich & Allen, 2007). Para desenvolver um medicamento, deve-se garantir a estabilidade e a eficácia do fármaco na formulação durante a sua vida útil, para isso, devem-se aplicar princípios de tecnologia farmacêutica, princípios físicos,

microbiológicos e químicos (Ansel, Popovich & Allen, 2007).

Medicamento é um produto farmacêutico tecnicamente, obtido ou elaborado, que contenha um ou mais fármacos e outras substâncias, administrado com objetivo de produzir efeito terapêutico curativo, paliativo, profilático ou para fins de diagnóstico. (Rang *et al.*, 2012; Brasil, 2010; Brasil, 2001).

A estabilidade farmacêutica é a capacidade de um produto farmacêutico

manter suas propriedades físicas, químicas, microbiológicas e biofarmacêuticas, dentro de limites especificados e durante todo o prazo de validade (Ansel, Popovich & Allen, 2007; Vadas, 2000; WHO, 1996). A estabilidade dos produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade, luz e de fatores relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas, das substâncias ativas e excipientes, forma farmacêutica e sua composição e o processo de fabricação (Brasil, 2005; Carvalho *et al.*, 2005; Lachman *et al.*, 2001).

No preparo de medicamentos injetáveis em hospitais, é fundamental conhecer o diluente o qual a medicação deverá ser preparada, o volume a ser administrado, o acesso venoso, se periférico e/ou central, quanto tempo pode ficar preparada antes de ser administrada, em que condições ambientais devem ser preparadas e acondicionadas (Carvalho *et al.*, 2005; Melnyk, 1993). A eficácia terapêutica pode estar comprometida quando não se garante a estabilidade química e física ao se reconstituir ou diluir os medicamentos (Camerini & Silva, 2011). A perda da estabilidade de uma preparação medicamentosa ainda pode estar relacionada de forma direta com a formação de produtos tóxicos, na sua degradação ou com a perda da eficácia terapêutica (Leite, 2005). Os dados de estabilidade pós-diluição

ou reconstituição de medicamentos injetáveis são geralmente limitados há 24 horas por motivos bacteriológicos, independente da real estabilidade química, que pode ser mais longa (Astier *et al.*, 2010).

Outra realidade observada em hospitais que comprometem a estabilidade farmacêutica é o reaproveitamento de medicamentos parenterais acondicionados em frascos-ampola que é uma prática adotada por profissionais de saúde como alternativa para evitar o desperdício, principalmente em função do alto custo da farmacoterapia (Mattner, 2004; Dade, 2000). É importante destacar ainda que as referências bibliográficas algumas vezes apresentem informações contraditórias sobre a compatibilidade fármaco-fármaco e fármaco-diluente, e sobre a estabilidade das preparações injetáveis, devido às diferentes condições e materiais utilizados nos estudos (Trissel, 2008). Além disso, a falta de conhecimento de ferramentas de informação sobre medicamentos, administração de medicamentos e a ausência de um sistema de revisão das rotinas podem contribuir para os problemas de diluição e estabilidade das preparações. (Tonello *et al.*, 2013; Silva & Cassiani, 2004).

O estudo da estabilidade faz parte do desenvolvimento farmacotécnico dos medicamentos, demandam longos períodos de

tempo e armazenamentos das amostras, sendo feitos sob condições controladas e são realizados com frequência pela indústria farmacêutica, constituindo um dos principais fatores a serem analisadas quando se pretende desenvolver alguma formulação farmacêutica (Oliveira *et al.*, 2011).

As formulações farmacêuticas podem ter sua estabilidade alterada por processos como hidrólise ou oxidação. A hidrólise certamente é a principal causa de decomposição dos fármacos, uma vez que são formados por ésteres ou outros grupamentos como amidas substituídas e lactonas, que são suscetíveis a este processo. Mas, outros processos destrutivos, como a polimerização, descarboxilação química e desaminações também podem acontecer (Serafim *et al.*, 2007). A segurança e eficácia desses produtos podem ser avaliados por estudos de estabilidades, verificando se há produtos de degradação, diminuição da atividade terapêutica, perda da mesma ou toxicidade (Vieira, 2010).

Portanto, o presente estudo teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre os fatores que influenciam na estabilidade e compatibilidade de medicamentos injetáveis preparados em hospitais e realizar uma abordagem teórica sobre as dificuldades, causas e consequências que podem levar a instabilidade de

preparações injetáveis, através dos trabalhos encontrados.

Metodologia

Tratou-se de uma revisão bibliográfica retrospectiva, qualitativa e exploratória sobre o estudo de estabilidade e compatibilidade de medicamentos injetáveis utilizados em hospitais. Pesquisa esta realizada utilizando-se as bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), BIREME, LILACS, MEDLINE e SCIELO, e ainda no Google Acadêmico, livros e sites especializados.

O levantamento bibliográfico incluiu artigos originais, artigos de revisão, livros, legislação vigente, e ainda, manuais, guias, protocolos de diluição e administração de medicamentos injetáveis de alguns hospitais universitários, maternidades e hospitais privados do Brasil. Após esse levantamento foi realizada a leitura exploratória dos mesmos, seguido da discussão dos seus dados.

Resultados e discussão

De acordo com o levantamento bibliográfico realizado utilizando os manuais e guias farmacêuticos de hospitais brasileiros foram construídas tabela (Tabela 1) com os resultados referentes aos tempos de estabilidade de antimicrobianos, na forma

farmacêutica injetável após a reconstituição e após a diluição.

TABELA 1:*REF: Sob refrigeração em solução fisiológica 0,9% e/ou solução glicosada 5%; TA: Temperatura Ambiente; REF: Sob refrigeração; SF: solução fisiológica 0,9%; SG: solução glicosada 5%. Referências utilizadas: 1-Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossani; 2-Hospital Federal de Bonsucesso; 3-Hospital Sírio-Libanês; 4-Hospital Israelita Albert Einstein; 5-Hospital Risoleta Tolentino Neves, Universidade Federal de Minas Gerais; 6- Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás; 7-Hospital Geral Dr. César Calrs; 8- Complexo Pequeno Príncipe; 9- Hospital Santa Cruz; 10- Hospital UNIMED João Pessoa.

Tabela 1. Resultados da estabilidade de medicamentos Antimicrobianos injetáveis após sua reconstituição e após sua diluição.

MEDI CAME NTO	ESTABILIDADE E PÓS- RECONSTITU IÇÃO		ESTABILIDADE PÓS- DILUIÇÃO			
	(TA 15-30°)	(REF. 2-8°)	(TA SF0,9 %)	(TA SG5 %)	*RE F.	Obs erv açõ es
AMPIC ILINA	1h ^{4,6} 6hs ⁸		8hs ^{1,3,4,5,6,7,8,9,10} 24dias ²	2 hs ^{1,3,5,8,9}	48h s ^{3,6,7}	Proteg er da luz ⁵ pH 8- 10 ^{4,8}
CEFTR IAOXON A	6 hs ^{1,3,4} 8hs ¹⁰ 24hs ⁸	24 hs ^{1,4} 24dia s ³ 48hs ¹	48hs ¹ 72hs ^{2,5} 24hs ^{4,5,8,9}	48hs ¹ 72hs ^{2,5}	7 dias ^{1,4} 10di as ²	Não infundi r com soluçõ es que conten

		0				ham cálcio ⁶
VANC OMICI NA	24 hs ^{1,7} 14dia s ⁸ 7dias ^{3,10}	7 dias ^{1,9} 14dia s ^{2,3,4,5,7,10} 13dia s ⁶	24 hs ^{1,7,8} 14dia s ⁵	24 hs ^{1,7,14} 14di as ⁵	14di as ^{2,7} 96h s ⁹	pH 2,5- 4,5 ⁸ Risco de flebite 4,5

Como pode ser observado na Tabela 1 foram encontradas diferenças nos tempos de estabilidade entre os manuais utilizados, assim como, observações sobre a incompatibilidade com outros fármacos e com os recipientes:

Para a ampicilina dois dos manuais analisados o Manual farmacêutico do Hospital Albert Einstein e o Guia de estabilidade de medicamentos injetáveis do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, consideraram o tempo de estabilidade de 01h00 após reconstituição à temperatura ambiente, já o Manual de administração de medicamentos injetáveis do Hospital Pequeno Príncipe, considerou 06h00 sob a mesma temperatura. Já após diluição em solução fisiológica 0,9% e a temperatura ambiente a maioria considerou 08h00 de estabilidade e um dos manuais o Guia de diluição, estabilidade e administração de antimicrobianos do Hospital Federal de Bom Sucesso, considerou 24h00 de estabilidade. Utilizando como diluente solução glicosada a 5%, metade dos manuais analisados

estabeleceram 02h00 de estabilidade à temperatura ambiente e os outros 50% não apresentam informações sobre a estabilidade com este diluente. Essa variabilidade no tempo de estabilidade pode comprometer a eficácia e a segurança da preparação. Segundo Camerini & Silva (2011), a estabilidade da ampicilina reconstituída aumenta quando a mesma é diluída em solução fisiológica 0,9% e diminui quando a diluição é feita em solução glicosada 5%. Por tanto, ao se preparar uma dose com antecedência, o que é comum na rotina de muitas instituições, deve-se ter conhecimento sobre os diluentes utilizados a fim de garantir a estabilidade das soluções até o momento da administração.

Ao administrar medicamentos é fundamental que se tenha conhecimentos sobre os riscos que envolvem essa prática, sobre as interações, ação farmacológica, efeitos colaterais, pois, erros podem trazer consequências sérias ao paciente (Telles Filho & Cassiani, 2004).

A incompatibilidade entre medicamentos está associada às interações físico-químicas e acontecem quando se prepara ou administra medicamentos de uso parenteral em recipientes como seringa, equipo de soro, ou outro recipiente, ocorrendo ainda fora do organismo (Prelhacoski, Silva & Comarella, 2015; Moraes, Silva & Bueno, 2011), pode resultar em diminuição ou perda

da atividade farmacológica, alterações organolépticas, formação de precipitados, ou formar um novo composto que pode ser inócuo ou tóxico (Moraes, Silva & Bueno, 2011). A ceftriaxona (tabela 1), não deve ser adicionada a soluções que contenham sais de cálcio (como solução de Ringer), devido à alta afinidade pelo cálcio pode ligar-se e formar precipitados (Silva *et al.*, 2014; Rodriguez *et al.*, 2012; Bustos, Barriento & Fernandez, 2001). As situações que podem levar a problemas de incompatibilidade são: reconstituição e/ou diluição em diluentes inadequados, mistura de mais de um medicamento em um mesmo recipiente quando administrados, um após o outro, na mesma via de infusão, ou quando são utilizados recipientes incompatíveis com o medicamento. (Prelhacoski, Silva & Comarella, 2015).

A luz é um importante fator que pode alterar a estabilidade de um medicamento. As reações mais importantes de degradação catalisadas pela luz são isomerizações, racemizações, rearranjos, dimerizações, oxidações, quebra de ligações e polimerizações. Fármacos que possuem em sua estrutura grupos como cetonas, nitro, sulfonas, duplas e triplas ligações são mais sensíveis a ação da luz (Souza, 2008). A incidência de luz sobre os grupos funcionais citados, ativa reações de fotodegradação,

como hidrólise e oxidação, por tanto, quanto mais um fármaco é exposto à luminosidade maior será sua degradação (Crepaldi *et al.*, 2010). A oxidação ocorre com frequência em esteróides, antibióticos, vitaminas, óleos e gorduras (Silva *et al.*, 2009).

Segundo Coelho & Brum (2012) os antibacterianos possuem alto potencial de interação com outros fármacos e estão entre os que mais causam Reações Adversas a Medicamentos (RAM). Mesmo assim de acordo com Moraes, Silva & Bueno (2011) em torno de 40% dos pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) recebem antibioticoterapia para tratamento ou de forma profilática e mudanças na estabilidade causadas por outros fármacos podem resultar na diminuição do efeito terapêutico, prejudicando a terapia com antimicrobianos.

Antimicrobiano como a vancomicina é considerado como irritante ao endotélio vascular. Quando este fármaco é adicionado a soluções glicosadas podem aumentar o risco de ocorrência de flebite (Monteiro *et al.*, 2012). A flebite é uma das complicações que pode ser observada na terapia intravenosa periférica, e esta pode ser de origem química, que por sua vez, pode ser provocada por extremos de pH, o que pode levar a infiltração, inflamação na camada íntima da veia, edema, trombose, chegando à morte celular. Faixas de pH que podem oferecer

riscos a tratamentos intravenosos estão entre os valores menores que 5,5 e maiores que 8,0 (Crepaldi *et al.*, 2010). No caso da vancomicina, dois dos manuais analisados (Guia farmacêutico do Hospital Sírio-Libanês e o Manual técnico de estabilidade dos medicamentos injetáveis do Hospital da UNIMED João Pessoa) consideraram uma estabilidade de 7 dias após reconstituição com água destilada e a temperatura ambiente, enquanto outro (Manual de administração de medicamentos injetáveis do Hospital Pequeno Príncipe) considerou 14 dias após reconstituição, com esse mesmo solvente e na mesma temperatura.

O pH da vancomicina é um fator a ser considerado no que diz respeito a terapia parenteral, uma vez que oscila em torno dos 2,8 a 4,5. A administração da vancomicina por via intramuscular (IM) pode provocar dor, reações de hipersensibilidade e até necrose no local da aplicação, isso se deve principalmente ao seu pH, por isso, sua administração deve ocorrer por via intravenosa (IV) e sob diluição, embora seja considerada segura em níveis terapêuticos, sua concentração sérica deve ser monitorada, tendo em vista sua complexa farmacocinética. Dependendo da concentração e do tempo de infusão pode ocorrer rubor cutâneo ou exantema a denominada síndrome do homem vermelho que é a reação toxicológica mais

comum associada ao uso da vancomicina. (Konopka *et al.*, 2012).

É comum no ambiente hospitalar haver o armazenamento de soluções reconstituídas e/ou diluídas em geladeiras, o que segundo Crepaldi *et al.*, (2010), levanta questionamentos com relação ao tempo em que essas substâncias ficariam armazenadas em ambientes não controlados, uma vez que são retirados e novamente devolvidos ao refrigerador sem que haja conhecimento sobre a estabilidade desses medicamentos. Com relação aos produtos que são armazenados a temperatura ambiente Souza *et al.*, (2008) destacam que estes apresentam maior probabilidade de contaminação, mesmo assim, alguns medicamentos devem ser conservados a temperatura ambiente, segundo as recomendações de seus fabricantes, possivelmente para preservar a estabilidade físico-química.

É fundamental, que os profissionais responsáveis pela administração dos medicamentos, avaliem metodicamente o paciente durante a terapêutica quanto a possíveis incompatibilidades farmacológicas, respostas indesejadas, bem como interações medicamentosas, com a finalidade de minimizar riscos ao paciente. Também se faz necessário a observação das especificações do fabricante do medicamento, para saber se há necessidade de armazenar o produto em

geladeira ou a temperatura ambiente, dependendo do fabricante, um mesmo princípio ativo pode variar sua estabilidade. (Telles Filho & Cassiani, 2004).

Em um estudo realizado por Prelhacoski, Silva & Comarella (2015) observou-se que a presença do farmacêutico clínico em unidades de internação contribuiu com a prevenção e diminuição das ocorrências de reações de incompatibilidades medicamentosas, comprovando a importância do farmacêutico clínico nessas unidades, contribuindo assim, com a detecção, prevenção e diminuição dos erros e eventos adversos, o que contribui com a terapia, proporcionando mais segurança ao paciente.

CONCLUSÃO

Os estudos de estabilidade e compatibilidade de medicamentos são de extrema importância. É através desses estudos que se determina o prazo de validade das formulações mesmo depois de reconstituídos e/ou diluídos, fornecendo informações essenciais para uma farmacoterapia mais segura.

Os manuais de diluição, reconstituição e guias de estabilidade de medicamentos constituem uma ferramenta de grande utilidade nas instituições hospitalares tanto públicas como privadas. A presença destes manuais auxilia as equipes de saúde

fornecendo informações importantes, esclarecendo dúvidas sobre a incompatibilidade físico-química, entre os constituintes das formulações, condições ambientais onde estas formulações devem ficar armazenadas até sua administração. Entretanto, fora observado uma variação considerável no tempo de estabilidade dos medicamentos de um manual para o outro. Por esta razão, é necessário haver uma padronização nas rotinas de preparação de injetáveis nas instituições hospitalares com revisões periódicas, utilizando fontes seguras e confiáveis, desta forma minimizando os riscos para o paciente. É necessária a criação de equipes multidisciplinares para a elaboração de manuais e padronização das rotinas nas instituições, onde a presença do profissional farmacêutico se faz necessária. Estudos comprovaram que a presença deste profissional minimizou inúmeros erros de medicação, o que contribui para uma farmacoterapia segura e eficiente, diminuindo o tempo de internação e os custos com o tratamento farmacológico.

REFERÊNCIAS

- ASTIER A., PINGUET F., VIGNERON J. The practical stability of anticancer drugs: SFPO and ESOP recommendations. *Eur. J. Oncol. Pharm.*, 2010; 4: 4-10.
- ANSEK H. C., POPOVICH N. G., ALLEN J. R.L.V. Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistema de liberação de fármacos. 8. ed. São Paulo: *Artmed*, 2007. 568p.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Política Nacional de Medicamentos. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.
- BRASIL. Farmacopeia Brasileira, volume 1 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2010. 546p. , 1v/II
- BRASIL. Resolução nº 01, de 29 de julho de 2005. Guia para a realização de estudos de estabilidade. [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Poder Executivo, Brasília, DF, Diário Oficial da União, 01 ago. 2005.
- BUSTOS R. B., BARRIENTOS L.O., FERNANDEZ P. R. Pseudolithiasis biliar induzida por ceftriaxona: a case report. *Rev. chil. pediatr.*, Santiago. v. 72, n. 1, p. 40-44, 2001. Disponível em:<http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S037041062001000100007&lng=es&nrm=iso>. Acesso 30 set. 2015.
- CAMERINI F.G., SILVA L. D. Segurança do paciente: Análise do preparo de medicação intravenosa em hospital da rede sentinela. *Texto Contexto Enferm.* Florianópolis; 20(1): 41-9, 2011.

CAMERINI F. G., SILVA L. D., GONÇALVES T. G., LIMA F. M., THOMPSON M. L., PESSOA S. C. E., SANTOS C. C. Estratégias preventivas de eventos adversos com medicamentos potencialmente perigosos. *Rev. pesqui. cuid. fundam. (Online)*, v. 5, n. 3, 2013.

CARVALHO J. P., SANTOS A. S., SÁ A. S., TEIXEIRA C. S., NOGUEIRA M. S. Estabilidade de medicamentos no âmbito farmacológico. *Rev Farm Med.* 34 (6): 22-7, dez. 2005.

COELHO P. V., BRUN C. A. Interações de Medicamentos Agentes Antibacterianos em prescrições de um hospital público de Minas Gerais (Drugs interactions anti-Bacterial agents in prescriptions of a public hospital of Minas Gerais). *Rev. Bras. Farm.* 93(3): 341-346, 2012.

CREPALDI R. M. C., MONTEIRO C., PETERLINI M. A. S., PEDREIRA M. L. G. Potencial hidrogeniônico de antimicrobianos, segundo os fatores ambientais temperatura e luminosidade. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* [Internet]. mar-abr 2010.

DADE J., WILCOX M., KAY L. Hazards of multiple use of pharmaceutical solutions. *Lancet.* 356(9246): 1684-5, 2000.

GOVERNO DO ESTADO DO CEARÁ. Manual de administração, diluição,

reconstituição e estabilidade de medicamentos injetáveis. Secretaria da Saúde. Hospital Geral Dr. César Cals, 2012. 70p.

HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS. Guia de farmacêutico 2014/2015. 8 ed. Comissão de farmácia e terapêutica. São Paulo, 2014.

HOSPITAL SANTA CRUZ. Manual de padronização e diluição de medicamentos. Comissão de padronização de medicamentos, 2012. 46p.

Hospital da UNIMED João Pessoa. Manual técnico de estabilidade dos medicamentos injetáveis. João Pessoa, 2010.

KONOPKA C. L., BITENCOURT M. R., COCCO L., DALCIN D. C., BECK A. K., ROUMOW M. S., DANI T. Gangrena digital em extremidade superior secundária à infusão intravenosa local de vancomicina: relato de caso. *Rev Saúde (Santa Maria)*, v. 38, n. 2, p. 77-84, 2012.

LACHMAN L., LIBERMEN H. A., KANIG J. L. Teoria e Prática na indústria Farmacêutica. 1. ed. Lisboa: Fundação Galouste Guldenkian, 2001. vol II. 1017p.

LEITE E. G. Estabilidade: importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos. Dissertação (Mestrado em ciências farmacêuticas). Universidade Federal do Rio

Grande do Sul. Faculdade de Farmácia. Porto Alegre. 199p, 2006.

MATTNER F., GASTMEIER P. Bacterial contamination of multipledose vials: a prevalence study. *Am J Infect Control*.32 (1):12-6, 2004.

MACHADO E., RICIERY M. C., PEROZIN M. M. Manual de administração de medicamentos injetáveis. Hospital Pequeno Príncipe, 2012. 26p.

MALAGOL B. G., *et al.* Manual farmacoterapêutico para melhoria das práticas em farmácia hospitalar. Belo Horizonte: UFMG, 2009. 422p.

MATERNIDADE ESCOLA ASSIS CHATEAUBRIAND. Manual de diluição da MEAC. Universidade Federal do Ceará. Comissão de padronização. Fortaleza, 2006. 36f.

MENDONÇA L. B. A., MADEIRO A. C., LIMA F. L. T., BARBOSA I. V., BRITO M. E. M., CUNHA L. G. P. Use of catecholamines via continuous infusion in intensive care unit patients. *Journal of Nursing UFPE/Revista de Enfermagem UFPE*, v. 6, n. 1, 2012.

MONTEIRO C., CREPALDI R. M. C., AVELAR A. F. M., PETERLINE M. A. S., PEDREIRA M. L. G. Potencial hidrogeniônico de soluções de antibiótico

submetidas a condições ambientais: ensaio preliminar. *Rev. Esc. Enferm. USP*. 46(2): 311-9, 2012.

MORAES C. G., SILVA D., BUENO D. Análise de incompatibilidades de medicamentos intravenosos no Centro de Tratamento Intensivo Adulto do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Rev HCPA*. 31(1): 31-38, 2011;

OLIVEIRA H. C., NEGRÃO N. Y. M. 1º guia prático de incompatibilidade entre os principais medicamentos utilizados na unidade de terapia intensiva do HUIJM. CENTRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS. Hospital Universitário Júlio Muller. Cuiabá, 2012. 37p.

OLIVEIRA M. A., YOSHIDA M. I., GOMES E. C. L., MUSSEL W., SOARES C., PIANETTI G. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. *Quím Nova*. 34(7): 1224–30, 2011.

ORIQUI L. R., MORI M., WONGTSCHOWSKI P., FREITAS S. R., SANTOS J. G. M. Definição de shelf life para produtos químicos: a importância de um guia de estabilidade específico para o segmento. *Quím. Nova*, São Paulo, v. 34, n. 10, p. 1869-1874, 2011;

PRELHACOSKI D., SILVA D. M.,
COMARELLA L. Incompatibilidade
Medicamentosa em Unidade de Terapia
Intensiva Pediátrica. *Revista UNIANDRADE*,
v. 16, n. 2, p. 73-81, 2015.

RANG H. P., DALE M. M., RITTER J. M.,
FLOWER R. J., HENDERSON G. Rang and
Dale farmacologia. 7th ed. Rio de Janeiro.
Churchill Livingstone Elsevier; 2012. 865 p.

REIS B. C. M., ALMEIDA J. V., MELO V.
V. Guia de estabilidade de medicamentos
injetáveis. 2^a Ed. Goiana, 2013. 36f.

RODRIGUEZ D. A., et al. Coledocolitiasis y
colangitis como complicación del uso de
ceftriaxona en niños: reporte de caso. *Infect.,
Bogotá* , v. 16, n. 3, 2012 . Disponível em
<http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012393922012000300011&lng=es&nrm=iso> acesso em 30 setembro de
2015.

SCHVARTSMA C. Manual farmacêutico
2011/2012. Hospital Albert Einstein. São
Paulo, 2010. 480p.

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE.
Guia de diluição, estabilidade e administração
de antimicrobianos. Hospital Federal de
Bonsucesso. CCIH. Rio de Janeiro, 2010.

SERAFIM E. O. P., DEL VECCHIO A.,
GOMES J., MIRANDA A., MORENO A.,
LOFFREDO L., et al. Qualidade dos

medicamentos contendo dipirona encontrados
nas residências de Araraquara e sua relação
com a atenção farmacêutica. *Rev Bras Ciênc
Farm.* 43(1), 2007.

SILVA A. E. B. C., CASSIANI S. H. B.
Administração de medicamentos: uma visão
sistêmica para o desenvolvimento de medidas
preventivas dos erros na medicação. *Rev.
Eletr. Enferm.* 6(2): 279-85, 2004.

SILVA J. R., VARGEM D. S., SANTOS W.,
FRUTUOSO G. F., VIEIRA E. F.,
MENEZES E. D. Inativação por hidrólise
alcalina de antibióticos -lactâmicos,
cefalosporínicos e penicilâmicos. *Ensaio e
Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da
Saúde*.vol. 17, n. 1 p.19-31, 2013[online].
Disponível em:
<<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=26031886002>>ISSN 1415-6938) [Date of
reference: 1 / outubro / 2015.

SILVA A. V. A., FONSECA S. G. C.,
ARRAIS P. S. D., FRANCELINO E. V.
Presença de excipientes com potencial para
indução de reações adversas em
medicamentos comercializados no Brasil. *Rev
Bras de ciências farmacêuticas. Braz J Pharm
Sci.* 44(3), 2008.

SILVA K. E. R., ALVES L. D. S., SOARES
M. F. R., PASSOS R. C. S., FARIA A. R.,
ROLIM NETO P. J. Modelos de avaliação da
estabilidade de fármacos e medicamentos para

a indústria farmacêutica. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 30(2), 129-135, 2009;

SILVA T. F. A., FILHO M. A. A., BRITO M. R. M. B., FREITAS R. M. Mecanismo de ação, efeitos farmacológicos e reações adversas da ceftriaxona: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica de Farmácia*, 11(3), 48-57, 2014.

SOUZA M. C. P., GOULART M. A., ROSADO V., REIS A. M. M. Utilização de medicamentos parenterais em frascos-ampola em uma unidade pediátrica de um hospital universitário. *Rev Esc Enferm USP*. 42 (4): 715-22, 2008.

SOUZA M. J. Desenvolvimento de metodologia para análise de ceftiofur sódico e estudo da estabilidade. 2008. Porto Alegre. 190p. Tese (Doutorado em ciências farmacêuticas). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre.

TELLES FILHO P. C. P., CASSIANI S. H. B. Administração de medicamentos: aquisição de conhecimentos e habilidades requeridas por um grupo de enfermeiros. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 12(3), 533-540, 2004.

TONELLO P., ANDRIGUETTI L. H., PERASSOLO M. S., ZIULKOSKI A. L. Avaliação do uso de medicamentos em uma unidade pediátrica de um hospital privado do

sul do Brasil. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 34, n. 1, p. 101-108, 2013.

TRISSEL L. A. Handbook on Injectable Drugs. 13. ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2008.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL. Manual de diluição e administração de antimicrobianos. Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian. Campo grande, 2012.

VADAS E. B. Stability of Pharmaceutical Products. In: Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 20^o ed. P. 986-994. 2000.

VIEIRA D. C. M. Análise químico-farmacêutica e estudo de estabilidade de cefuroxima sódica injetável. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências

WHO. International Stability Testing: guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms. Annex 5, WHO Technical Report Series. 863p, 1996.