



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE FARMÁCIA

MARCELINO RODRIGUES BATISTA

**ESTUDO DE MEDICAMENTOS EM PACIENTES
ONCOLÓGICOS HOSPITALIZADOS**

CAMPINA GRANDE – PB

2014

MARCELINO RODRIGUES BATISTA

**ESTUDO DE MEDICAMENTOS EM PACIENTES
ONCOLÓGICOS HOSPITALIZADOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a Dr^a. Lindomar de Farias Belém

CAMPINA GRANDE – PB

2014

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

B333e Batista, Marcelino Rodrigues.

Estudo de medicamentos em pacientes oncológicos hospitalizados
[manuscrito] / Marcelino Rodrigues Batista. - 2014.

20 p. : il.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) –
Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da
Saúde, 2014.

"Orientação: Profa. Dra. Lindomar de Farias Belém,
Departamento de Farmácia".

1. Farmacovigilância. 2. Reação adversa. 3. Oncologia. 4.
Medicamentos. I. Título.

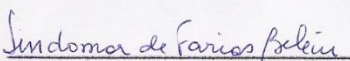
21. ed. CDD 615.1

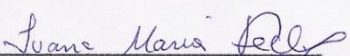
MARCELINO RODRIGUES BATISTA

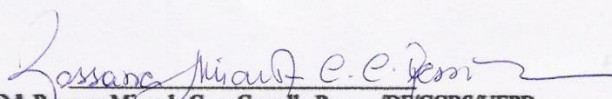
**ESTUDO DE MEDICAMENTOS EM PACIENTES
ONCOLÓGICOS HOSPITALIZADOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Graduação em Farmácia da
Universidade Estadual da Paraíba, em
cumprimento à exigência para obtenção do
grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em 25/02/2014.


Prof^{Dr}. Lindomar de Farias Belém /DF/CCBS/UEPB
Orientadora


Prof^{Dr}. Ivana Maria Fechine /DF/CCBS/UEPB
1^a Examinadora


Prof^{Dr}. Rossana Miranda Cruz Camello Pessoa /DF/CCBS/UEPB
2^a Examinadora

Agradeço a DEUS pelo dom da vida, fé e discernimento em mais uma conquista em minha vida. E também a Nossa Senhora por toda a proteção e cuidado para comigo.

Agradeço especialmente a minha MÃE - minha heroína, por todo o apoio, incentivo e força, os quais me possibilitaram essa vitória.

A minha família, meu irmão Bruno, minha irmã Carolina e a meu pai Eliú.

Agradeço a minha orientadora professora Lindomar de Farias Belém, por todos os ensinamentos e a credibilidade em mim depositada, acreditando na execução deste trabalho.

As professoras Ivana Fachine e Rossana Miranda, pela atenção e disponibilidade para dividir esse momento, compartilhando conhecimentos e aprendizados.

Agradeço a todos os colegas, amigos e pessoas especiais que dividiram e me ajudaram durante essa jornada.

Agradeço ao Hospital da Fundação Assistencial da Paraíba – FAP, que possibilitou a pesquisa, assim como também a todos os pacientes internados na clínica oncológica.

Enfim... Agradeço a DEUS!!!

Instruir-te-ei, e ensinar-te-ei o caminho que debes seguir, guiar-te-ei com os meus olhos.

Salmo 32:8

ESTUDO DE MEDICAMENTOS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS HOSPITALIZADOS

BATISTA, Marcelino Rodrigues¹

RESUMO

O monitoramento e a segurança de medicamentos são elementos essenciais para o uso efetivo de medicamentos e para a assistência médica de alta qualidade, especialmente em pacientes oncológicos, que, devido ao seu estado físico comprometido, configuram-se como pacientes de risco a predispor Reações Adversas a Medicamentos (RAM). O trabalho teve como objetivo desenvolver ações de Farmacovigilância, afim de identificar possíveis reações adversas na clínica Oncológica de um hospital filantrópico na Paraíba, com a finalidade de promover o Uso Racional de Medicamentos. O estudo foi descritivo transversal, com abordagens quantitativas, caracterizado pela busca ativa de possíveis RAM, em 119 pacientes internados na clínica oncológica, entre o período de março de 2011 a Julho de 2013. Para os 119 pacientes acompanhados foram prescritos 798 medicamentos, a dipirona foi o medicamento mais prescrito (13,16%), seguido pelo omeprazol (10,77%). Dentre os diagnósticos ativos, os de maiores prevalências foram o câncer de colo uterino (15,97%) e Neoplasia de próstata (10,92%). Quanto às diferentes possíveis RAM, as que afetaram o sistema gastrointestinal apresentaram maior frequência (52,94%). O omeprazol foi considerado o medicamento mais suspeito de causar reações adversas. Através da análise farmacoterapêutica nota-se o potencial valor da farmacovigilância em oncologia, a qual contribui para a redução dos riscos relativos à utilização de medicamentos, fornecendo mais segurança aos pacientes oncológicos, com a finalidade de minimizar o sofrimento e proporcionar-lhes uma melhor qualidade de vida.

PALAVRAS-CHAVE: Farmacovigilância. Reação adversa a medicamento. Oncologia.

¹Acadêmico do curso de Farmácia. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS, Universidade Estadual da Paraíba – UEPB, Campus I.

INTRODUÇÃO

A história da regulação de medicamentos corre paralela aos maiores desastres envolvendo suas reações adversas. Depois da tragédia causada pela talidomida, em 1961, quando bebês nasceram com malformações após uso por mulheres grávidas de um medicamento considerado “seguro” e utilizado como antiemético, iniciaram-se as discussões para abordar questões de segurança relacionadas aos medicamentos, culminando com a aprovação nos Estados Unidos da América (EUA) da emenda Kefauver-Harris, que ampliou o poder do *Food and Drug Administration* (FDA), o órgão regulador de medicamentos mais importante do mundo, tornando mais rigorosas as exigências legais para comprovação da segurança dos fármacos (SEVALHO, 2003; SOBRAFO e ANVISA, 2011).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define Reações adversas a medicamentos (RAM) como sendo “qualquer efeito prejudicial ou indesejado que se manifeste após a administração de doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma doença” (GOMES e REIS, 2000; MENNITI-IPPOLITO *et al.*, 2000).

A Farmacovigilância é a ciência que analisa e classifica as suspeitas de reações adversas aos medicamentos, levantando hipóteses, analisando, validando ou descartando a possibilidade dessas reações. Consistindo assim em atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas ou quaisquer outros possíveis problemas relacionados a medicamentos. (SOBRAFO e ANVISA, 2011).

As RAM podem ser categorizados de acordo com dose, tempo, e sensibilidade dos pacientes, composição genética, idade, sexo, alterações psicológicas, fatores exógenos tais como: fármacos co-prescritos, dieta, e estado de doença. Todos podem alterar a susceptibilidade do paciente à RAM (MCDOWELL *et al.*, 2006).

A monitorização e segurança de medicamentos são elementos essenciais para o uso efetivo desses, e para a assistência médica de alta qualidade, especialmente, em pacientes oncológicos, que, devido ao seu estado físico comprometido, configura como paciente de risco a predispor reações adversas a medicamentos. Essa monitorização tem a capacidade de inspirar segurança e confiança de pacientes e profissionais da saúde em relação aos medicamentos e contribui para o seu uso racional (OPAS, 2005).

Dessa forma, fixaram-se conceitos e foram desenvolvidos e aplicados vários métodos e abordagens para identificá-las, quantificá-las e caracterizá-las. Com o tempo, o campo se diversificou, e os estudos passaram a focalizar grupos terapêuticos específicos, sub-grupos populacionais, ou determinado tipo de prestação médica. Com relação a esse último aspecto, os estudos se concentraram nos pacientes internados, uma vez que, neles, as reações são mais graves, os registros mais acurados e o monitoramento factível (ROZENFELD, 2007).

A polifarmácia, definida como o uso de vários medicamentos simultaneamente, é um dos principais fatores de risco para ocorrência de interações medicamentosas e reações adversas a medicamentos (SECOLI, 2010; BAGATINI *et al.*, 2011).

A prevalência de interações medicamentosas aumenta exponencialmente com o número de fármacos prescritos, principalmente associados à complexidade do quadro clínico em pacientes hospitalizado (LIMA e CASSIANI, 2009). Portanto, as unidades clínicas hospitalares merecem enfoque especial, visto que o uso concomitante de drogas, a gravidade e instabilidade dos pacientes são fatores extremamente relevantes para a vulnerabilidade destes (MELO e SILVA, 2008).

Nesse contexto, a clínica oncológica utiliza muitas classes medicamentosas, tais como os antineoplásicos e adjuvantes para o tratamento paliativo na tentativa de aliviar os sintomas causados pelas neoplasias ou às RAM relacionadas aos medicamentos do tratamento (BRASIL, 2001; BARBOSA *et al.*, 2008).

Os cuidados paliativos em seu sentido mais amplo precedem os medicamentos, visto que os pacientes terminais, na maioria das vezes, necessitam primordialmente de atenção e compassividade, bem como pela inexistência de medicamentos realmente eficazes para algumas das situações abordadas no contexto da medicina paliativa. Esse tipo de cuidado requer abordagem multiprofissional e multidisciplinar, abrangendo medicamentos. Logo, pacientes com câncer em estágios avançados da doença o único tratamento cabível consiste em cuidado paliativo e controle da dor (WANNMACHER, 2007).

A avaliação da farmacoterapia através da farmacovigilância aplicada ao tratamento oncológico é importante dentro do contexto da promoção da saúde, uma vez que seus resultados auxiliam a definir estratégias a fim de buscar a melhoria da qualidade de vida desses pacientes, promovendo o uso racional de medicamentos

(SECOLI, 2010). Dessa forma, detectar precocemente as reações adversas, mensurar seus riscos e identificar os grupos populacionais mais susceptíveis às mesmas é contribuição inquestionável na clínica oncológica (Mota, 2007, citado por SOBRAFO e ANVISA 2011).

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de possíveis RAM, através dos medicamentos utilizados, em pacientes oncológicos hospitalizados no Centro de Cancerologia Ulisses Pinto, tendo por base o centro de Farmacovigilância do hospital.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi um estudo descritivo transversal, com abordagem quantitativa, através de ações de farmacovigilância desenvolvida no Centro de Cancerologia - Ulisses Pinto, no hospital da Fundação Assistencial da Paraíba – FAP, Campina Grande – PB, no período de março de 2011 a julho de 2013.

A população pesquisada foi constituída aleatoriamente por 119 pacientes internados na clínica oncológica, os quais já tinham diagnósticos oncológicos bem definidos.

Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os gêneros, sem limite de idade, raça ou classe social. Foram excluídos da pesquisa os pacientes que se encontravam em estado grave ou inconsciente, que impossibilitavam a coleta de dados, assim como os que apresentavam prontuários com informações incompletas as quais não permitiam a suspeita de Reação Adversa a Medicamento.

Foram utilizadas ações de farmacovigilância com a finalidade de detectar possíveis RAM através de: Busca-ativa: monitoramento intensivo na ala da clínica oncológica realizada através de revisões dos prontuários e entrevistas com os pacientes. Esses procedimentos permitiram obter informações, indicações para seu tratamento, duração da terapia, doses e eventos clínicos.

O seguimento foi realizado por meio da revisão dos prontuários e dos dados anotados. A ficha padronizada continha variáveis clínico-pessoais do paciente como: gênero, idade, diagnósticos ativos, período de internação e informações relacionadas ao uso dos medicamentos: indicação, via de administração, posologia, duração do tratamento, associação de medicamentos e possíveis RAM. Sendo assim, quando notificado, cada paciente incluído na pesquisa foi avaliado diariamente até o fim de sua internação.

Os diagnósticos dos pacientes foram determinados pela 10ªrevisão da Classificação Internacional de Doenças, de 1999 (CID-10) (OMS, 2003).

Para a classificação dos medicamentos, empregou-se a classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification*, 1997 - WHO, 1997a). E, para as reações adversas, a classificação WHO-ART (*World Health Organization-Adverse Reaction Terminology*, 1997 - WHO, 1997b).

A análise dos casos foi acompanhada de revisão bibliográfica, busca de informação em banco de dados e softwares de medicamentos. A avaliação foi realizada de acordo com a metodologia recomendada pelo Centro Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS (EDWARDS e BIRIELL, 1994).

Durante a pesquisa, os pesquisadores não exerceram, diretamente, nenhuma interferência na terapêutica do paciente, mesmo quando era identificada uma possível RAM. Portanto, não teve influência alguma na suspensão, mudança ou escolha dos medicamentos empregados ou de suas doses. Entretanto após o estudo seus resultados foram entregues aos médicos.

As variáveis quantitativas foram submetidas a uma análise estatística com base epidemiológica através da construção de tabelas com médias, desvios-padrão, valores mínimo e máximo, e frequências absolutas e relativas. Foi utilizado, para tanto, o software Epi Info versão 3.5.1. Os resultados foram apresentados de maneira descritiva e utilizando-se tabelas e figuras, com intervalo de confiança de 95% ($p < 0,05$).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba, através da CAAE de número 4359.0.000.133-09.

RESULTADOS E DISCURSSÃO

Foram avaliados 119 pacientes internados na clínica oncológica no período entre março de 2011 a julho de 2013. Na Tabela 1 estão os dados clínico-pessoais dos pacientes acompanhados.

Variáveis	Fr% - DP
Gênero	
Masculino	44,54% (n=53)
Feminino	55,46% (n=66)
Idade (anos) (Média ± Desvio Padrão)	55,70 ± 16,00 (mínimo 17, máximo 89)
Duração da internação (dias) (Média ± DP)	9,74 ± 7,03 (mínimo 2, máximo 39)
Número de diagnósticos ativos (Média ± DP)	1,00 ± 0,00 (mínimo 1, máximo 1)
Número de medicamentos utilizados (Média ± DP)	6,70 ± 2, 65 (mínimo 2, máximo 13)
Evolução	
Alta	72,26% (n= 86)
Óbito	27,74% (n= 33)

Tabela 1. Informações clínico-pessoais dos pacientes.

Clínica oncológica, FAP, 2014

Dentre os pacientes, o gênero feminino apresentou maior incidência a apresentarem RAM, assim como em outros estudos que constataram que, em adultos, o sexo feminino é mais suscetível ao aparecimento de reações adversas, possivelmente devido aos níveis de hormônios, os quais podem acabar interferindo no metabolismo de vários fármacos (GOMES e REIS, 2000; JONVILLE-BERA *et al.*, 2002; NAGAO-DIAS *et al.*, 2004).

No tocante à quantidade de medicamentos utilizados e ao quadro clínico dos pacientes, notou-se a predisposição a possíveis RAM. Assim como Santos e Coelho (2004) relataram, quando o paciente recebe mais que 6 medicamentos diferentes durante a hospitalização, a probabilidade de ocorrer reações adversas é de cerca de 5%, aumentando-se para 40% se mais de 15 medicamentos forem administrados.

Em relação aos 36 diagnósticos ativos encontrados dentre a população estudada, os de maiores incidências foram: o câncer de colo uterino 15,97%, neoplasia de próstata 10,92%, síndrome neoplásica 10,08%, neoplasia de pulmão 7,56% e neoplasia de reto 7,56%.

Dos 798 medicamentos utilizados, o medicamento mais prescrito foi a Dipirona 13,16%, seguido pelo Omeprazol 10,77% e Metoclopramida 8,89%. No que se refere às classes farmacológicas, os medicamentos dividiram-se em 28 classes, sendo os analgésicos os de maior prevalência, supostamente devido ao estado patológico doloroso dos pacientes acometidos por neoplasias, no qual faz-se necessária a analgesia permanente. Em seguida, a classe dos antieméticos e antiulcerosos, respectivamente, conforme listado na Tabela 2. Esses resultados se assemelham aos relatados por Melgaço *et al.* (2011), que demonstraram as classes terapêuticas associadas à farmacoterapia oncológica de maior prevalência sendo o grupo de medicamentos do aparelho digestivo, seguido do sistema nervoso central, anti-infecciosos e sistema músculo esquelético.

Tabela 2. Classes Farmacológicas mais prevalentes.

Classes Farmacológicas	N	Fr%
Analgésicos	254	31,89
Antieméticos	155	19,45
Antiulcerosos	127	15,93
Anticolinérgicos	38	4,76
Antimicrobianos	33	4,13
Antiasmáticos	28	3,50
Antiinflamatórios	20	2,50
Antitrombóticos	20	2,50
Antiflatulentos	20	2,50
Diuréticos	17	2,13
Anti-hemorragicos	16	2,01
Ansiolíticos	15	1,87

Anti-hipertensivos	14	1,75
Antidepressivos	11	1,38
Outros*	30	3,70
Total	798	100

Clínica Oncológica, FAP, 2014

*Outros: Anticonvulsivantes; Antidiarréicos; Antipsicóticos; Antialérgicos; Antiparasitários; dentre outras.

Quanto às possíveis Reações adversas a medicamentos apresentadas pelos pacientes do estudo, obteve-se em média $\pm 1,35$ RAM por paciente. Dentre as reações identificadas, as que afetaram o Sistema Gastrointestinal foram as que apresentaram maior incidência (52,94%), seguidas pelas do Sistema Nervoso Central e Periférico (22,05%) e Pele (11,02%). Geralmente, esses sistemas são os mais afetados pelo fato de que estes pacientes, quando internados, acabam utilizando vários medicamentos para tratamento das mais variadas doenças (ROUSSEAU *et al.*, 2006).

As possíveis RAM com maiores frequências foram vômito (26,70%), prurido (9,31%), sonolência (8,07%), náusea (6,83%) entre outras, representadas na Figura 1.

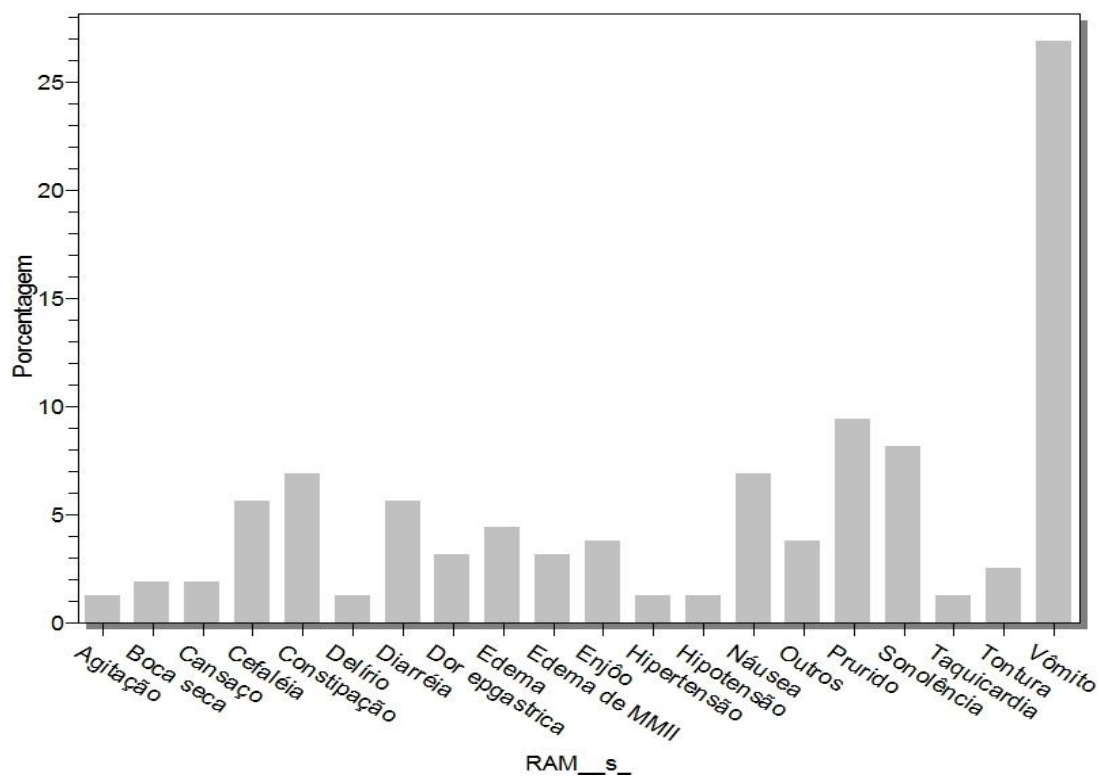


Figura 1. Possíveis RAM apresentadas pelos pacientes acompanhados.

* MMII – membros inferiores

* Outros: Sudorese; Tosse; Insônia; Febre; Confusão mental; Visão turva; Calafrio.

Na avaliação dos medicamentos suspeitos de ocasionarem reações adversas, destacam-se Omeprazol, Cloridrato de tramadol, Dipirona e Sulfato de morfina, com, respectivamente, 22,25%, 10%, 9,35%, 8,70% das suspeitas. A Figura 2 detalha os medicamentos suspeitos de causarem RAM.

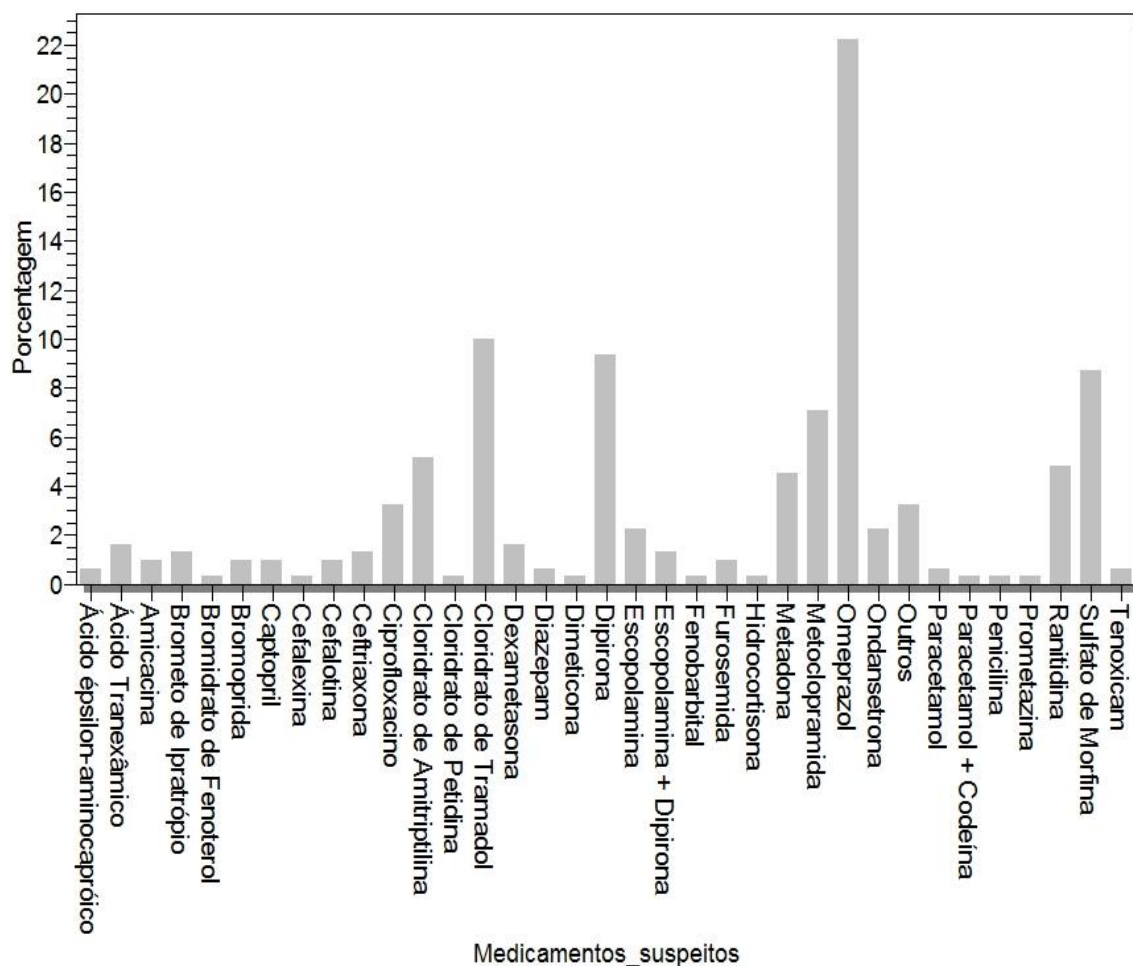


Figura 2. Medicamentos suspeitos de causarem RAM.

*Outros: Espironolactona; Desatinibe; Hidroclorotiazida; Pantoprazol; Deslanosídeo; Cetorolaco de trometamina; Propranolol; Sunitinibe; Metronidazol.

A alta incidência do Omeprazol como medicamento suspeito pode estar relacionada à interação medicamentosa com opióides. Os antiulcerosos, tais como a ranitidina e omeprazol, são inibidores do sistema enzimático dos opióides, e promovem o aumento da biodisponibilidade e da toxicidade destes. (MARANHÃO *et al.*, 1993; RUIZ, 2000; AZEREDO *et al.*, 2009).

Na inibição do sistema enzimático dos opióides, ocorre a inibição das enzimas microsomais hepáticas relacionadas ao metabolismo desses medicamentos, potencializando, assim, os efeitos dos opiáceos. Esta inibição acarreta a diminuição da: velocidade de biotransformação; produção de metabólitos; e da depuração total dos

opióides. Por outro lado está inibição provoca o aumento da: meia-vida do fármaco; concentrações séricas livres e totais, consecutivamente aumentando os efeitos farmacológicos desses medicamentos. Esta possível interação entre os antiulcerosos e opióides podem estar relacionados com possíveis reações descritas no estudo.

Por se tratar de pacientes oncológicos hospitalizados, muitos com neoplasias em estado avançado, portadores de outras patologias, e em terapia polimedicamentosa, esses pacientes tornam-se mais susceptíveis a apresentar RAM e mais difícil a detecção das mesmas, pois a patologia em si apresenta sinais e sintomas que podem confundir as observações e estudos de farmacovigilância. (BELÉM, 2010).

CONCLUSÃO

As ações de Farmacovigilância são fundamentais para o uso racional de medicamentos, principalmente no âmbito hospitalar e na clínica oncológica, onde os pacientes estão mais susceptíveis a apresentarem possíveis Reações adversas a medicamentos (RAM).

Dentre os resultados do estudo torna-se relevante destacar as possíveis reações adversas mais frequentes (vômito; prurido; sonolência; náusea) e os prováveis medicamentos causadores, entre os quais destacaram-se: Omeprazol, Cloridrato de tramadol, Dipirona e Sulfato de morfina, visto que os mesmos são utilizados com o objetivo de aliviar a dor e auxiliar no tratamento oncológico.

Dessa forma, a orientação farmacêutica através do acompanhamento clínico juntamente com a equipe multiprofissional é de grande importância, afim de evitar o aparecimento de RAM, contribuindo assim para uma farmacoterapia mais segura aos pacientes oncológicos, com a finalidade de minimizar o sofrimento e proporcionar melhor qualidade de vida a esses.

STUDY ON DRUGS USED IN HOSPITALIZED ONCOLOGIC PATIENTS

ABSTRACT

Drug monitoring and safety are essential for the effective use of medicines and high quality medical care, especially in cancer patients who, due to their compromised physical state, are characterized as high-risk patients predisposed to Adverse Reactions (ADRs). This study aims to develop Pharmacovigilance actions in order to notify potential adverse reactions in clinical Oncology an philanthropic hospital in Paraíba, with the purpose of promoting the Rational Use of Drugs. The study is cross-sectional, with quantitative approaches, characterized by an active search for possible RAM and a sample of 119 patients admitted to the oncology clinic, between the period of March 2011 to July 2013. For each of the 119 patients enrolled 798 drugs were prescribed, dipyron was the most prescribed drug (13.16%), followed by omeprazole (10.77 %). Among the active diagnoses, the highest prevalence rates were cervical cancer (15.97%) and neoplasm of the prostate (10.92 %). The different possible RAM, those that affect the gastrointestinal system showed higher frequency (52.94 %). Omeprazole was considered to be the suspect drug of causing adverse reactions. Through pharmacotherapeutic analysis notes the potential value of pharmacovigilance in oncology, which contributes to the reduction of risks related to the use of medicine by providing more security for cancer patients, in order to minimize suffering and provide them with a better quality of life.

KEYWORDS: Pharmacovigilance. Adverse Reaction to Medication. Oncology.

REFERÊNCIAS

AZEREDO, F. J.; UCHOA, F. T.; COSTA, T. D. Papel da glicoproteína-p na farmacocinética e nas interações medicamentosas. **Revista Brasileira de Farmácia**, 90(4): 321-326, 2009.

BAGATINI, F.; BLATT, C. R.; MALISKA, G.; TRESPASH, G. V.; PEREIRA, I. A.; ZIMMERMANN, A. F.; STORBS, B. H.; FARIAS, M. R. Potenciais Interações medicamentosas em pacientes com artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 51(1): 20-39, 2011.

BARBOSA, J. A. A.; BELÉM, L. F.; SETTE, I. M. F.; CARMO, E. S.; PEREIRA, G. J. S.; SILVA, E. D. Farmacoterapia adjuvante no tratamento da dor oncológica. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, 21(2): 112-120, 2008.

BELÉM, L. F.; (Coord.). (Informação verbal). **Centro de Informação sobre Medicamentos**. UEPB/FAP. Campina Grande, Paraíba. 2010

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Cuidados paliativos oncológicos: controle da dor**. Rio de Janeiro: INCA, 2001.

EDWARDS, I.R.; BIRIELL, C. Harmonisation in pharmacovigilance. **Drug Safety**, 10(2):93-102, 1994.

GOMES, M. J. V.; REIS A. M. M. Ciências farmacêuticas: Uma abordagem em farmácia hospitalar. In: **Reações adversas a medicamentos**. São Paulo: Editora Atheneu. 2000. p. 125-43.

JONVILLE-BERA, A.P.; GIRAUDEAU, B.; BLANC, P.; BEAU-SALINAS, F.; AUTRET-LECA, E. Frequency of adverse drug reactions in children: a prospective study. **British Journal of Clinical Pharmacology**, 53(2): 207-210, 2002.

LIMA, R. E. F.; CASSIANI, S. H. B. Interações medicamentosas potenciais em pacientes de unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. **Revista Latino-americana de Enfermagem**,17(2): 222-227, 2009.

MARANHÃO, M. V. M.; MACHADO, C. O.; DELGADO, A. C. P.; OLIVEIRA, A. M. F. H. Antagonistas H₂ da histamina e anestesia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, 43(4): 283-288, 1993.

McDOWELL, S. E.; COLEMAN, J. J; FERNER, R. E. **Systematic review and meta-analysis of ethnic differences in risks of adverse reactions to drugs used in cardiovascular medicine. British Medical Journal**, 332(7551): 1177-1181, 2006.

MELGAÇO, T. B.; CARRERA, J. S.; NASCIMENTO, D. E. B.; MAIA, C. S. F. Polifarmácia e ocorrências de possíveis interações medicamentosas; **Revista Paraense de Medicina**, 25(1) 2011.

Disponível em URL: <http://files.bvs.br/upload/S/0101-5907/2011/v25n1/a2585.pdf> [acessado: 12/11/2013].

MELO, A. B. R.; SILVA, L. D. Segurança na terapia medicamentosa: uma revisão bibliográfica. **Escola Anna Nery Revista de Enfermagem**,12(1): 166- 172, 2008.

MENNITI-IPPOLITO, F.; RASCHETTI, R.; DA CAS, R.; GIAQUINTO, C., CANTARUTTI, L. Active monitoring of adverse drug reactions in children. **Lancet**,355: 1613-1614, 2000.

NAGAO-DIAS, A. T.; BARROS-NUNES, P.; COELHO, H. L. L.; SOLÉ, D. Reações alérgicas a medicamentos.**Jornal de Pediatria**, 80(4): 259-266, 2004.

OMS (Organização Mundial da Saúde). **CID-10: classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde**. 9. ed. rev. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo. 2003.

OPAS (Organización Pan-Americana de la salud). Brasil. In: **Salud en las Americas**, 2005.

ROUSSEAU, M. N.; TRAVAGLIANTI, M.; VEGA, E. M. Farmacovigilância em uma unidade de cuidados intensivos pediátricos. **Farmacia Hospitalaria**,30(4): 249-253, 2006.

ROZENFELD, S. Agravos provocados por medicamentos em hospitais do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, 41(1): 108-115, 2007.

RUIZ, F. Interacciones de los analgésicos: Un enfoque práctico para el clínico. **Revista Colombiana de Anestesiología**, 28(3): 30-34, 2000.

SANTOS, D. B.; COELHO, H. L. L. Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos. **Revista Brasileira de Saúde Materno-Infantil**,4(4): 341-349, 2004.

SECOLI, R. S.; Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. **Revista Brasileira de Enfermagem**, 63(1) 136-140, 2010.

SEVALHO, G. Farmacovigilância: Bases Históricas, conceituais e operacionais. In: Gomes, M. J. V. M.; Reis, A. M. M. (Ed.) **Ciências Farmacêuticas: Uma abordagem em farmácia hospitalar**. São Paulo: Atheneu, 2003. p. 109.

SOBRAFO (Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia); ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). **Guia para Notificação de Reações Adversas em Oncologia**. 2a ed.; São Paulo: Conectfarma Publicações Científicas. 2011. 37 p.

WANNMACHER, L.; Medicina Paliativa: Cuidados e medicamentos. **Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados**, 5(1): 1-6, 2007

WHO (World Health Organization). **Anatomical Therapeutical Chemical Classification**. Uppsala: Nordic Council on Medicines.1997.

WHO (World Health Organization). **Adverse Reaction Terminology**. Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre.1997.