

Cuidados farmacêuticos a pacientes pediátricos com Síndrome Congênita do Zika virus

Pharmaceutical care for pediatric patients with congenital Zika virus Syndrome

Recebido em: 03/06/2020

Aceito em: 18/11/2020

Beatriz Patrício ROCHA; José Agnaldo Morais de OLIVEIRA JÚNIOR; Kallyne MEDEIROS; Rosemary Souza Cunha LIMA; Patrícia Trindade COSTA
*Departamento de Farmácia, Universidade Estadual da Paraíba.
Rua Juvêncio Arruda S/N, Campus Universitário, Bodocongó,
CEP 58.429-600. Campina Grande, PB, Brasil.
E-mail: patriciatrindad@yahoo.com.br*

ABSTRACT

Congenital Zika Virus Syndrome is a significant disease that emerged in Brazil in 2015. There is no cure for this syndrome; drug treatment aims to improve patients' quality of life. However, drug therapy using multiple drugs can lead to adverse events and drug interactions to patients' health. The study aimed to provide pharmaceutical care to pediatric patients with Zika Virus Congenital Syndrome. The research is a longitudinal study carried out at the Physiotherapy Clinic of the State University of Paraíba (UEPB) and the Specialized Center for Rehabilitation, both located in Campina Grande – PB, eight months. There were five pediatric patients visits, one each month, using the Pharmacotherapy WorKup methodology and the Micromedex® database to identify drug interactions. Twenty-three patients, 29 prescriptions, and 71 drugs belonging to 9 pharmacological classes were evaluated. Anticonvulsants were the most prescribed, as for the existing comorbidity, eight patients had two or more etiologically related diseases. In the study, there were 35 (49.2%) drug-drug interactions, of these with severe effect 8 (22.9%), moderate 23 (65.7%), minor 4 (11.4%), and none with contraindicated effect, as well as 32 drug-food interactions and 43 drug-laboratory interactions. Among the problems related to medications, 42 were identified, inefficiency/ loss of effectiveness and 23 (55%) being the most frequent. Therefore, it is concluded that pharmacotherapeutic follow-up to pediatric patients with Congenital Zika Virus Syndrome is essential to assess these drugs' rational use. Pharmaceutical Care can make a difference in the safe and proper use of drugs.

Keywords: pharmaceutical care; Zika virus; pediatrics.

RESUMO

A Síndrome Congênita do Zika Vírus é uma importante enfermidade que emergiu no Brasil no ano de 2015 e não existe cura para esta síndrome. O tratamento medicamentoso visa melhorar a qualidade de vida dos portadores desta doença; entretanto, a terapia medicamentosa com o uso de múltiplos fármacos pode acarretar efeitos adversos e interações medicamentosas. O objetivo do trabalho foi realizar o cuidado farmacêutico com os pacientes pediátricos portadores da Síndrome Congênita do Zika Vírus. Trata-se de um

estudo longitudinal realizado na Clínica de Fisioterapia da Universidade Estadual da Paraíba e no Centro Especializado em Reabilitação, ambos localizados na cidade de Campina Grande, PB, durante 8 meses. Foram 5 atendimentos por pacientes pediátricos, um a cada mês, utilizando a metodologia *Pharmacotherapy WorKup* e a base de dados Micromedex®. No total, foram avaliados 23 pacientes, 29 prescrições e 71 medicamentos pertencentes a 9 classes farmacológicas. Os anticonvulsivantes foram os mais prescritos. Quanto à comorbidade existente, 8 pacientes apresentaram duas ou mais doenças etiologicamente relacionadas. Houve 35 (49,2%) interações medicamento-medicamento, destas, 8 (22,9%) com efeito grave, 23 (65,7%) moderado, 4 (11,4%) menor e nenhuma contraindicada, além de 32 interações medicamento-alimento e 43 medicamento-laboratório. Os problemas relacionados aos medicamentos identificados foram 42; a ineficácia [23 (55%)] sendo o mais frequente. Portanto, é fundamental o acompanhamento farmacoterapêutico aos pacientes pediátricos portadores da Síndrome Congênita do Zika Vírus para avaliar o uso racional destes medicamentos, no qual o Cuidado Farmacêutico pode fazer a diferença na utilização segura e adequada dos fármacos.

Palavras chave: cuidado farmacêutico; Zika Vírus; pediatria.

INTRODUÇÃO

O Ministério da Saúde foi notificado pela Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco (SES/PE), em outubro de 2015, sobre o nascimento de 54 crianças com microcefalia. Os referidos casos apresentavam exames de imagem com padrão compatível de infecção congênita e as mães referiam quadro de exantema na gestação. Esta situação levou ao questionamento de uma possível relação entre o aumento de casos de microcefalia e a ocorrência de vírus Zika, diante disto, o Ministério da Saúde decretou a microcefalia como emergência em Saúde Pública de importância nacional (1).

Com o nascimento destas crianças e buscando a melhoria da qualidade de vida dos pacientes pediátricos portadores da Síndrome Congênita do Zika Vírus, o tratamento medicamentoso, que mesmo feito sob critérios de segurança e racionalidade, reúne muitos medicamentos como anticonvulsivantes, ansiolíticos, antiespasmódicos que podem ocasionar muitas reações adversas a medicamentos (RAM), ou seja, “qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas” (2).

Essas RAM podem ter, como possíveis causas, interações medicamentosas que ocorrem na

presença de outro fármaco com alteração dos efeitos e/ou toxicidade, sendo geralmente imprevisíveis e indesejáveis, apesar de seus resultados podendo ser tanto positivos (aumento da eficácia) como negativos (diminuição da eficácia, toxicidade ou idiossincrasia). De acordo com a base de dados Micromedex®, as interações são classificadas como gravidade menor, moderada, maior e contraindicada (3, 4, 5).

É fundamental dispor de um sistema de farmacovigilância para reduzir ou prevenir os efeitos nocivos ao paciente. A farmacovigilância é “uma ciência relativa à identificação, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados aos medicamentos”, conforme a Organização Mundial de Saúde (OMS) (6). Entre os profissionais da área de saúde, o mais habilitado a identificar as RAM é o farmacêutico, visto que a conquista de um espaço mais próximo ao paciente, a partir do surgimento da Atenção Farmacêutica, agora Cuidado Farmacêutico, fez com que ele pudesse ter uma estreita relação com a farmacoterapia do paciente, assegurando com a participação ativa, a efetividade do tratamento do paciente.

Esse Cuidado Farmacêutico tem origem no termo *Pharmaceutical Care*, trazendo como foco o paciente e com isto os PRM para identificação, resolução e prevenção (7). Portanto, o farmacêutico, junto aos demais profissionais da saúde, garan-

te maior sucesso na terapia medicamentosa, maior segurança e eficácia, contribuindo de forma efetiva na qualidade de vida desses pacientes, visto que a administração de medicamentos merece destacada relevância clínica (8).

O termo Cuidado Farmacêutico incorpora, para além do tratamento, as ações de promoção à saúde e prevenção de doenças. É considerado um modelo de prática que ampara a prestação de serviços de rastreamento e educação em saúde, buscando-se contribuir para uma melhor compreensão, reconhecimento e intervenção clínica profilática ou real (9). Com isso, a meta deste estudo foi realizar os cuidados farmacêuticos com os pacientes pediátricos portadores da Síndrome Congênita do Zika Vírus.

MÉTODO

Foi realizado um estudo longitudinal, prospectivo e não controlado, na Clínica de Fisioterapia da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) e no Centro Especializado em Reabilitação (CER), ambos localizados na cidade de Campina Grande, PB, durante um período de 8 meses no ano de 2019. Foi utilizada a metodologia *Pharmacotherapy WorkUp* (10) para acompanhamento dos pacientes, com a obtenção dos dados por meio de formulários próprios, que continham informações sobre medicamentos atuais e já utilizados, horários, via de administração, parâmetros do paciente e informação sobre problemas de saúde.

Foram incluídos na pesquisa pacientes pediátricos com idade até 2 anos, portadores da Síndrome Congênita do Zika Vírus, que faziam uso de pelo menos dois medicamentos e teriam que ter a autorização do seu cuidador. Foram realizados 5 atendimentos por paciente, um a cada mês.

Para a identificação e avaliação das interações medicamentosas foi utilizada a base de dados Micromedex®, disponível no Portal Capes (11).

Os dados foram armazenados em uma planilha eletrônica Excel 2007, e sua análise foi realizada por meio de técnica de estatística simples e os resultados apresentados em forma de gráficos e tabelas.

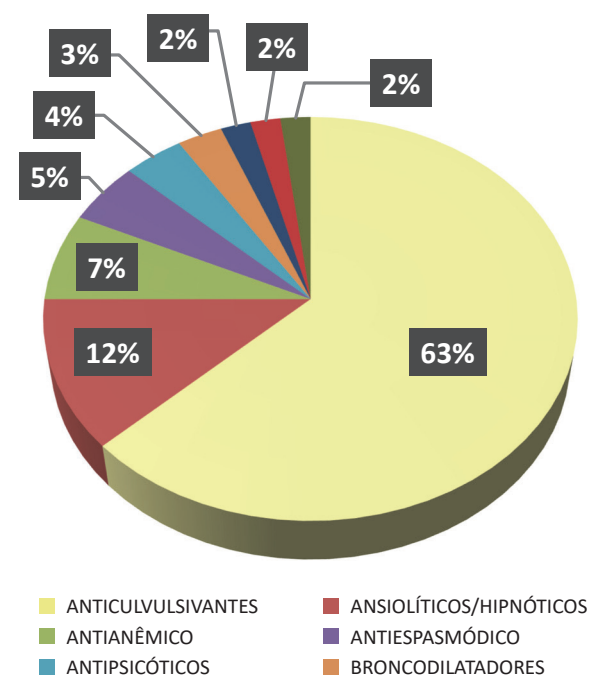
Este trabalho seguiu os aspectos éticos legais da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de

Saúde (CNS) do Ministério da Saúde (MS) e foi aprovado pelo Comitê de Ética da UEPB, sob o número 2.421.048.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi realizada a avaliação a partir do acompanhamento farmacoterapêutico de 23 pacientes entre 0 a 2 anos, sendo 12 (52%) do sexo masculino e 11 (48%) do sexo feminino. Foram avaliadas 29 prescrições com um total de 71 medicamentos, envolvendo os utilizados no passado e os usados no momento da pesquisa. As classes farmacológicas mais utilizadas atualmente por estes, estão descritas na Figura 1 e os medicamentos mais utilizados foram os da classe dos anticonvulsivantes, representando 36 (63%).

Figura 1. Classes farmacológicas mais utilizadas pelos pacientes pediátricos portadores da Síndrome Congênita do Zika Vírus no Centro Especializado em Reabilitação de Campina Grande, PB, 2019



Em relação à comorbidade, 8 dos 23 pacientes apresentaram duas ou mais doenças etiológicamente relacionadas.

A partir da base Micromedex (11) foi possível constatar que, dos 71 medicamentos prescritos, 35 (49,2%) apresentaram interações medicamento-medimento em 14 pacientes. Do total dos 23 dos pacientes, 14 (61%) apresentaram interações. Os fármacos que apresentaram mais interações foram o Ácido valproico (Depakene®), Topiramato (Amato®), Oxcarbazepina (Trileptal®), Fenobarbital (Gardenal®), Periciazina (Neuleptil®), Clonazepam (Rivotril®), Fenitoína (Hidantal®), Baclofeno (Baclon®) e Clobazam (Frisin®), Levetiracetam (Keppra®), Sulfato de Salbutamol (Aerolin®), Carbamazepina (Tegretol®).

Sobre a gravidade das interações envolvendo estes medicamentos, as interações do tipo medicamento-medimento foram 23 (66%) de efeito moderado, 8 (23%) foram de efeito grave e 4 (11%) de efeito menor. Não foram encontradas reações contraindicadas (Figura 2).

Os fármacos que apresentaram interação do tipo grave (Tabela 1), foram o periciazina, carbamazepina, clonazepam, fenobarbital, baclofeno. A periciazina, agente antipsicótico de primeira geração, do grupo dos neurolépticos fenotiazínicos e eficaz no tratamento da agressividade, hostilidade, impulsividade e irritabilidade (12), foi o que mais

Tabela 1. Interações medicamento-medimento de intensidade grave encontradas nas prescrições dos pacientes pediátricos portadores da Síndrome Congênita do Zika Vírus no Centro Especializado em Reabilitação de Campina Grande, PB, 2019

| Interação Medicamentosa | n (%) | Risco Potencial | Mecanismo |
|---------------------------|-----------|---|-----------|
| Carbamazepina-Clonazepam | 3 (37,5%) | Níveis plasmáticos reduzidos de clonazepam. | FC |
| Clonazepam – Fenobarbital | 2 (25%) | Depressão respiratória aditiva. | FD |
| Baclofeno – Periciazina | 1 (12,5%) | Risco de aumento da depressão do SNC. | FD |
| Clobazam – Periciazina | 1 (12,5%) | Risco de aumento da depressão do SNC. | FD |
| Periciazina-Carbamazepina | 1 (12,5%) | Risco de aumento da depressão do SNC. | FD |

FD: farmacodinâmica; FC: farmacocinética; SNC: Sistema Nervoso Central

Figura 2. Interações medicamento-medimento encontradas nas prescrições médicas dos pacientes pediátricos portadores da Síndrome Congênita do Zika Vírus no Centro Especializado em Reabilitação de Campina Grande, PB, 2019

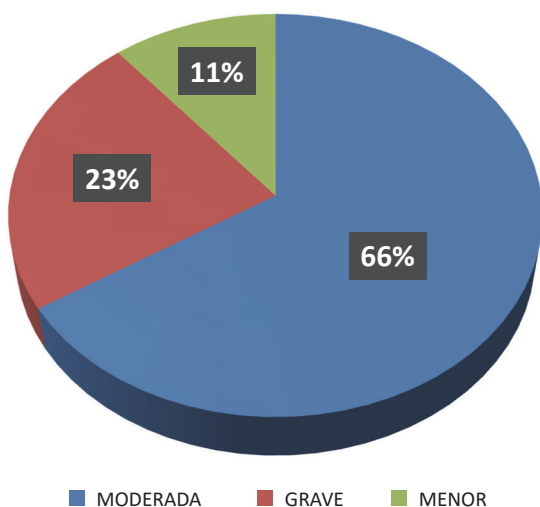
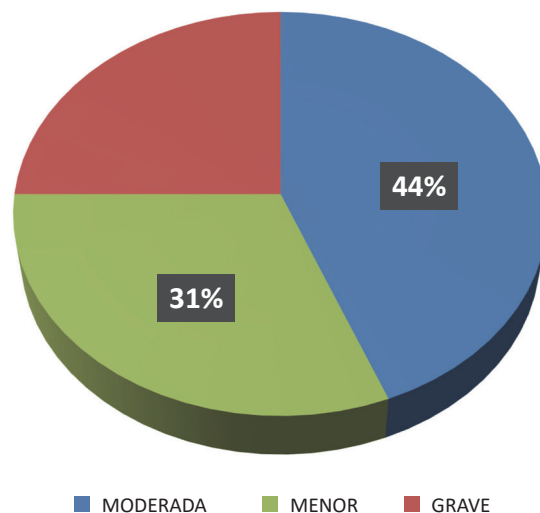


Figura 3. Interações medicamento-alimento encontradas nas prescrições médicas dos pacientes pediátricos portadores da Síndrome Congênita do Zika Vírus no Centro Especializado em Reabilitação de Campina Grande, PB, 2019



apresentou reações, interagindo com o baclofeno, clonazepam e fenobarbital.

Sobre as interações moderadas, o ácido valpróico, agente antiepiléptico maior, é empregado em diferentes formas clínicas da enfermidade convulsiva como pequeno mal, crises de ausência e como adjuvante nas crises mistas (13), e foi o que

teve maior índice potencial de interações do tipo moderada (Tabela 2).

Com relação às interações medicamento-alimento, 32 foram constatadas, dentre as quais, 14 (44%) interações moderadas, 10 (31%) interações menores e 8 (25%) de interações graves e não houve interações contraindicadas (Figura 3). Os medica-

Tabela 2. Interações medicamento-medicação de intensidade moderada encontradas nos pacientes pediátricos portadores da Síndrome Congênita do Zika Vírus no Centro Especializado em Reabilitação de Campina Grande, PB, 2019

| Interação Medicamentosa | n (%) | Risco Potencial | Mecanismo |
|------------------------------|-----------|--|-----------|
| Levetiracetam Canabidiol | 1 (2,77%) | Os efeitos do sistema nervoso central e / ou depressor respiratório podem ser aumentados de maneira adicional ou sinérgica em pacientes que tomam múltiplos medicamentos que causam esses efeitos, especialmente em pacientes debilitados. | FD |
| Topiramato Canabidiol | 1 (2,77%) | Os efeitos do sistema nervoso central e / ou depressor respiratório podem ser aumentados de maneira adicional ou sinérgica em pacientes que tomam múltiplos medicamentos que causam esses efeitos, especialmente em pacientes debilitados. | FD |
| Fenobarbital Canabidiol | 1 (2,77%) | A co-administração com indutores potentes do CYP450 2C19 e / ou do CYP450 3A4 pode diminuir as concentrações plasmáticas do canabidiol, que é metabolizado principalmente por estas isoenzimas no fígado e no intestino. O aumento da dose de canabidiol pode ser necessário quando co-administrado com indutores potentes do CYP450 2C19 e / ou CYP450 3A4 com base na resposta clínica e tolerabilidade. | FC |
| Ácido valproico Canabidiol | 1 (2,77%) | A co-administração de canabidiol com outros agentes conhecidos por induzir hepatotoxicidade pode potencializar o risco de lesão hepática. O canabidiol origina elevações das transaminases hepáticas relacionadas com a dose, tanto alanina aminotransferase (ALT) como aspartato aminotransferase (AST). | FD |
| Fenitoína Canabidiol | 1 (2,77%) | A co-administração com indutores potentes do CYP450 2C19 e / ou do CYP450 3A4 pode diminuir as concentrações plasmáticas do canabidiol, que é metabolizado principalmente por estas isoenzimas no fígado e no intestino. | FC |
| Clonazepam Canabidiol | 1 (2,77%) | Os efeitos do sistema nervoso central e / ou depressor respiratório podem ser aumentados de maneira adicional ou sinérgica em pacientes que tomam múltiplos medicamentos que causam esses efeitos, especialmente em pacientes idosos ou debilitados. | FD |
| Baclofeno Canabidiol | 1 (2,77%) | Os efeitos do sistema nervoso central e / ou depressor respiratório podem ser aumentados de maneira adicional ou sinérgica em pacientes que tomam múltiplos medicamentos que causam esses efeitos, especialmente em pacientes debilitados. | FD |
| Ácido Valproico Clobazam | 1 (2,77%) | Combinar estes medicamentos pode aumentar o risco de efeitos nocivos para o feto. É importante informar o seu médico sobre todos os outros medicamentos que você usa, incluindo vitaminas e ervas. Não pare de usar medicamentos sem primeiro falar com o seu médico. | FD |
| Propranolol Baclofeno | 1 (2,77%) | Podem ter efeitos aditivos na redução da pressão arterial. Você pode sentir dor de cabeça, tontura, tontura, desmaios e / ou alterações no pulso ou na frequência cardíaca. | FD |
| Propranolol Clobazam | 1 (2,77%) | Podem ter efeitos aditivos na redução da pressão arterial. Você pode sentir dor de cabeça, tontura, tontura, desmaios e / ou alterações no pulso ou na frequência cardíaca. | FD |
| Ácido Valproico Topiramato | 3 (8,33%) | Diminuição das concentrações de topiramato ou de ácido valpróico e aumento do risco de hiperamonemia, encefalopatia e hipotermia. | FD |
| Propranolol Clonazepam | 1 (2,77%) | Diminuição da concentração plasmática do metabólito 10-mono-hidroxi ativo da oxcarbazepina. | FC |
| Levetiracetam Fenobarbital | 1 (2,77%) | Diminuição da exposição à carbamazepina e potencial perda de eficácia. | FC |
| Clobazam Fenitoína | 2 (5,55%) | Risco aumentado de toxicidade de fenitoína (ataxia, hiperreflexia, nistagmo e tremor). | FD |
| Ácido Valproico Fenobarbital | 1 (2,77%) | Toxicidade por fenobarbital ou diminuição da eficácia do ácido valpróico. | FD |
| Fenobarbital Baclofeno | 1 (2,77%) | Diminuição nas concentrações séricas de topiramato. | FC |
| Oxcarbazepina Topiramato | 2 (5,55%) | O uso concomitante pode resultar em diminuição das concentrações de topiramato. | FD |
| Clonazepam- Levetiracetam | 1 (2,77%) | Toxicidade de carbamazepina (ataxia, nistagmo, diplopia, dor de cabeça, vômito, apneia, convulsões, coma) e/ou diminuição da eficácia do ácido valpróico. | FD |
| Topiramato Fenitoína | 1 (2,77%) | Concentrações alteradas de fenitoína ou topiramato. | FD |

FD: farmacodinâmica; FC: farmacocinética

mentos mais envolvidos nessas interações foram: omeprazol, clobazam, ácido ascórbico, subsulfeto férrico, carbamazepina, levotiroxina e nitrazepam.

Em relação às interações medicamento-laboratório 43 foram constatadas, sendo 32 (74%) interações menores, 9 (21%) interações moderadas, 2 (5%) interações graves. Não foi encontrada nenhuma contraindicada (Figura 4).

Ainda, 42 Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM) foram encontrados no acompanhamento dos pacientes. Destes, 23 (55%) acerca de efetividade, 13 (31%) de segurança, 5 (12%) de adesão e 1 (2%) enquadrado em indicação (Figura 5).

A partir dos resultados encontrados, foi observado que os medicamentos mais utilizados foram os da classe dos anticonvulsivantes. Esse dado é corroborado pelo estudo de Moura e cols (2007), que em sua pesquisa, verificaram, também, o uso dos anticonvulsivantes por pacientes com microcefalia (14).

Dos 71 medicamentos prescritos para 23 pacientes, a predominância foi de interação do tipo moderada. Este dado também foi observado no estudo de Hajj e cols (2014), onde os pacientes fazem

uso de 2 ou mais medicamentos, apresentando um aumento de interações potenciais (15). O grupo de fármacos com potencial para desencadear interações medicamentosas de relevância clínica foi de anticonvulsivantes, que, como já descrito anteriormente, são os medicamentos mais utilizados pelos pacientes portadores de microcefalia congênita do Zika Vírus.

A frequência de interação do tipo medicamento-medimento de gravidade moderada, encontrou-se evidenciado também no estudo de Yunes e cols (2011) com internações de pacientes em UTI (16).

Uma reação adversa identificada no estudo foi a diminuição da eficácia, envolvendo principalmente os benzodiazepínicos, que poderia ser explicada pela indução do citocromo P450, especificamente, as famílias CYP3A e CYP2C, enzimas responsáveis pelo aumento do metabolismo e que podem ser responsáveis pela auto indução, diminuindo o efeito do próprio fármaco e induzindo o metabolismo de outros fármacos administrados concomitantemente (17).

Não foram encontradas interações do tipo medicamento-medimento, medicamento-alimento e

Figura 4. Interações medicamento-laboratório encontradas nas prescrições médicas dos pacientes pediátricos portadores da Síndrome Congênita do Zika Vírus no Centro Especializado em Reabilitação de Campina Grande, PB, 2019

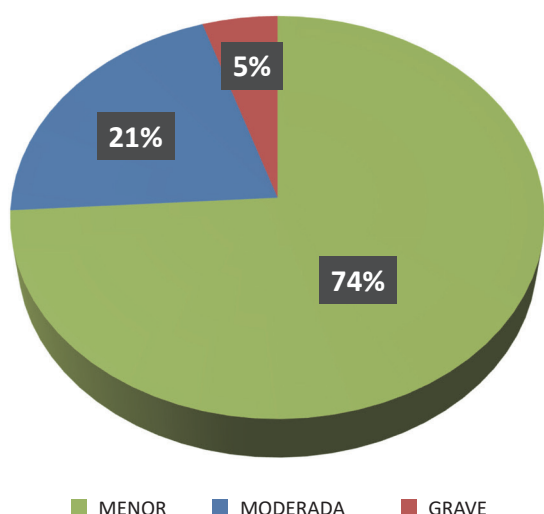
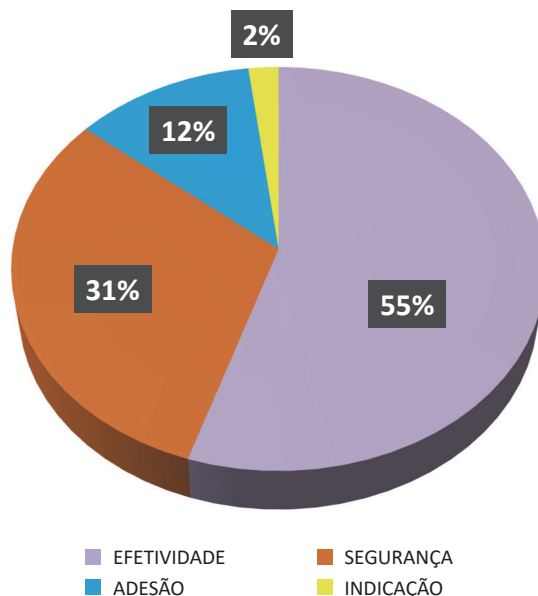


Figura 5. Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM) identificados durante o acompanhamento dos pacientes pediátricos portadores da Síndrome Congênita do Zika Vírus no Centro Especializado em Reabilitação de Campina Grande, PB, 2019



medicamento-laboratório de gravidade contraindicada. De acordo com o estudo de Hammes e cols (2008), a maior parte das interações medicamentosas potenciais não são do tipo contraindicadas, com isso, não sendo necessário as substituições ou suspensões dos medicamentos (18).

Foram identificadas 42 PRM, 55% em efetividade e 31% em segurança, onde o alto índice de inefetividade reflete em outros parâmetros, como necessidade de troca ou associação de mais de um medicamento de uma mesma classe. Para Souza e col (2018), a utilização de vários fármacos precisa ser avaliada por uma equipe multidisciplinar, observando o risco-benefício das interações e atentando para o uso irracional dos medicamentos (19).

A partir do momento que foram encontrados os problemas envolvendo os medicamentos, a equipe médica foi informada e comunicada por meio de um informe farmacêutico com todos os problemas farmacoterapêuticos encontrados, com intuito de orientar a equipe sobre as possíveis interações medicamentosas e efeitos adversos para evitar possíveis danos ao paciente.

CONCLUSÃO

O presente estudo identificou a importância do acompanhamento farmacoterapêutico aos pacientes pediátricos portadores da Síndrome Congênita do Zika Vírus, evidenciando a necessidade do farmacêutico próximo ao paciente, para cuidar de sua farmacoterapia.

Ocorreram interações medicamentosas e foi destacado as interações graves, moderadas e menores encontradas, observou-se uma associação entre o número de fármacos prescritos com a maior frequência dessas interações. Foram investigados também, possíveis efeitos adversos que podem ser desencadeados pelo uso de associações de diferentes classes farmacológicas utilizados por este grupo de pacientes.

Não foi possível neste estudo avaliar a aceitação médica sobre as intervenções farmacêuticas. Mas, pode ser confirmado que o Cuidado Farmacêutico pode fazer diferença na utilização racional e segura dos fármacos.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Nota informativa nº 1/2015 – COES Microcefalias, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. Acesso em: 15 de novembro 2019.
- achado, PMO. Estudo sobre notificações de ineficácia terapêutica e reações adversas comparando medicamentos genéricos, similares e referência. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Tecnologias Industriais Farmacêuticas). Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2018.
- Freitas ALA, David FL, Almeida CLDO, Afiune EJ S, Alves AD. Potenciais interações medicamentosas em prescrições oriundas do hospital municipal e pronto socorro de Barra do Garças/MT. *Rev Contexto Saúde*. 2016;16(31):128-138. DOI: 10.21527/2176-7114.2016.31.128-138
- Pasqualotto A, Bitencourt PER, Nietiedt NA, Paula LFD, Nogueira RDO, Gomez R. Interações entre medicamentos sujeitos a controle especial dispensados na farmácia distrital centro de Porto Alegre, RS, Brasil. *Infarma – Cienc Fram*. 2018;30(3):146-151. DOI: 10.14450/2318-9312.
- Andrade KVF, Souza AM. Prevalência de interações medicamentosas potenciais em indivíduos hipertensos acompanhados na estratégia de saúde da família. *J. Health Biol Sci*. 2018;6(4):405-411. DOI:10.12662/2317-3076/jhbs.v6i4.2090.p405-411.2018
- Alves LS, Silva PLN, Fonseca JR, Vaz MDT, Santos LRE. Análise de interação medicamentosa de prescrições médicas contendo antimicrobianos de uma drogaria privada de Minas Gerais. *J Manag Prim Health Care*. 2019;(10):56-64. DOI: 10.14295/jmphc.v10i0.481
- Araújo ALA, Pereira LRL, Ueta JM, Freitas. O perfil da assistência farmacêutica na atenção primária do SUS. *Ciênc Saúde Colet*. 2008;(13):611-617. DOI: 10.1590/S1413-81232008000700010
- Martins TM, Silvino ZS, Silva LR. Eventos adversos na terapia farmacológica pediátrica: revisão integrativa da literatura. *Rev Bras Enferm*. 2011;64(4):745-750. DOI: 10.1590/S0034-71672011000400018
- Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm*. 1990;47(3): 533-543.

10. Correr CJ, Pontarolo R, Souza RAP, Venson R, Melchioris AC, Wiens A. Effect of a pharmaceutical care program on quality of life and satisfaction with pharmacy services in patients with type 2 diabetes mellitus. *Braz J Pharm Sci.* 2009;45(4): 809-817.
11. Micromedex DrugDex Drug Evaluations. [citado em 05 de dezembro de 2019]. Disponível em: www.periodicos.capes.gov.br.
12. Nascimento ST, Sonegheti JV, Andrade LHR, Tannure P. N. Atendimento odontológico em uma criança com transtorno do espectro autista: relato de caso. *Rev Odontol Univ Cid São Paulo.* 2017;29(2):191-197.
13. Muñoz-Algar, MJ; Bernal-García, P; Calle Real, M. Síndrome de hipersensibilidade secundária ao ácido valproico: um estudo de caso. *Psiquiatr Biol.* 2015;22: 83-85.
14. Moura CS, Ribeiro AQ, Magalhães SMS. Avaliação de Interações Medicamentosas Potenciais em Prescrições Médicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (Brasil). *Lat Am J Pharm.* 2007; 26(4): 596-601.
15. Hajj MSE, SHammad A, Afifi HA. Pharmacy students' attitudes toward pharmaceutical care in Qatar. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:121-129.
16. Yunes LP, Coelho TA, Almeida SM. Principais interações medicamentosas em pacientes da uti-adulto de um hospital privado de Minas Gerais. *R Bras Farm Hosp Serv Saúde São Paulo.* 2011;2(3):23-26.
17. Leon J. Efeitos dos antiepiléticos indutores na neuropsicofarmacologia: uma investigação ignorada. Parte II: perguntas farmacológicas e composição adicional. *Psiquiat Saúde Mental.* 2015;8(3):167-188.
18. Hammes JA, Pfuetzenreiter F, Silveira F, Koenig A, Westphal GA. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2008;20(4):349-354. DOI: 10.1590/S0103-507X2008000400006
19. Souza J. Damascena RS. Avaliação das interações medicamentosas potenciais no âmbito da UTI adulta. *Rev Multidisc Psicologia.* 2018;12(39):1-24. DOI: 10.14295/online