UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

MARIANA ALVES DE MORAES

REAÇÕES ADVERSAS DOS MEDICAMENTOS ADJUVANTES NO TRATAMENTO DO CÂNCER INFANTO-JUVENIL: SISTEMA GASTRINTESTINAL

Brasília - DF

2023

MARIANA ALVES DE MORAES

REAÇÕES ADVERSAS DOS MEDICAMENTOS ADJUVANTES NO TRATAMENTO DO CÂNCER INFANTO-JUVEVIL: SISTEMA GASTRINTESTINAL

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) de Graduação em Farmácia apresentado na Universidade de Brasília, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharela em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Medeiros de Souza

Brasília – DF

2023

MARIANA ALVES DE MORAES

REAÇÕES ADVERSAS DOS MEDICAMENTOS ADJUVANTES NO TRATAMENTO DO CÂNCER INFANTO-JUVENIL: SISTEMA GASTRINTESTINAL

BANCA EXAMINADORA

_____

Profa. Dra. Patrícia Medeiros de Souza
Instituição: Universidade de Brasília
Presidente da Banca

_____

Profa. Dra. Djane Braz Duarte
Instituição: Universidade de Brasília
Membro Efetivo

_____

Msc Felipe Ferreira

Instituição Universidade de Brasília

Membro externo

Aprovado em:

Brasília, 16 de fevereiro de 2023.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiro a Deus que sempre esteve ao meu lado durante os momentos ruins e os momentos bons dessa caminhada, sem Ele nada seria possível.

Agradecer à minha família, em especial, meus pais, Antonino João de Moraes e Maria Oliveira Alves de Moraes que sempre fizeram o possível e o impossível para me dar o melhor, sempre foram atrás das melhores escolas para que pudesse ter o melhor estudo e, se não fosse por esse esforço deles, eu não estaria aqui hoje.

Agradeço também ao meu irmão, Bruno Oliveira Alves que sempre esteve ao meu lado, sempre cuidando de mim nos pequenos detalhes. Ele é uma grande inspiração para mim.

Agradecer às minhas amigas que sempre aguentavam os meus surtos no final do semestre, obrigada por tanto.

Agradeço também ao meu primo enfermeiro Luiz Fellipe que me acompanhou durante essa caminhada, me ajudando, me aconselhando e me ensinando muito. Ele é minha referência de como ser o melhor profissional de saúde.

Obrigada por tanto, eu amo muito vocês.

Gostaria de agradecer também à minha professora orientadora Patrícia Medeiros de Souza por todo o cuidado comigo durante esse trabalho, pelos ensinamentos, paciência, pela ajuda. Sou muito grata.

SUMÁRIO

RESUMO 1
1. INTRODUÇÃO 3
1.1 Carbonato de cálcio 4
1.2 Omeprazol 5
1.3 Ondansetrona 6
1.4 Adesão 7
1.5 Erro de medicamentos 8
1.6 Excipientes 9
2 MÉTODOS 10
3 RESULTADO 12
4 DISCUSSÃO 18
5 CONCLUSÃO 24
6 REFERÊNCIAS 25

Figura 1 – Contraindicação e precaução dos excipientes utilizados nas formulações pediátricas do omeprazol 13
Figura 2 – Contraindicação e precaução dos excipientes utilizados nas formulações pediátricas da ondansetrona. 15
Figura 3 – Contraindicação e precaução dos excipientes utilizados nas formulações pediátricas do carbonato de cálcio. 16
Figura 4 – Reações adversas medicamentosas comuns e sérias do omeprazol. 17
Figura 5 - Reações adversas medicamentosas comuns e sérias da ondansetrona. 18
Figura 6 - Reações adversas medicamentosas comuns e sérias do carbonato de cálcio. 18

RESUMO

Introdução: O tratamento com os quimioterápicos apresenta diversos efeitos adversos principalmente nas faixas etárias como as crianças e adolescentes. Neste contexto são necessários medicamentos para corrigir eventos adversos à nível do sistema gastrintestinal incluindo os efeitos de náusea e vômito, hipocalcemia e úlcera de estresse. As reações adversas potenciais são aquelas que podem ocorrer durante ao tratamento. A finalidade é que que estas reações sejam identificadas antes que as mesmas ocorram evitando assim erros classificados como sendo erros evitáveis.

Objetivo: Identificar as reações adversas potenciais dos medicamentos que agem no sistema gastrintestinal: carbonato de cálcio, ondansetrona e omeprazol utilizados como adjuvantes no tratamento quimioterápico. Além de identificar as reações adversas dos excipientes utilizados nos medicamentos que agem no sistema gastrintestinal. Por fim, discutir as abordagens e intervenções para evitar as reações adversas tanto dos medicamentos como dos excipientes, em função das mudanças fisiológicas das crianças.

Métodos: Os medicamentos foram classificados de acordo com o sistema ATC/DDD como medicamentos do trato alimentar e metabolismo. Os medicamentos analisados foram a ondansetrona (antiemético), carbonato de cálcio (antiácido) e omeprazol (inibidor da bomba de prótons). O princípio ativo e os excipientes foram pesquisados em diversas bases de dados incluindo UptoDate, Clinicalkey, Micromedex e consultas em livros de pediatria (Pediatric & Neonatal Dosage Handbook), bem como o livro As Bases Farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. A seguir foram classificadas como reações adversas potenciais tanto do princípio ativo bem como dos excipientes. As reações adversas foram divididas em comuns e sérias. Já os excipientes foram divididos entre precaução como uma advertência para o prescritor e contraindicação de acordo com as mudanças fisiológicas que contraindicam o uso naquela faixa etária.

Resultados e discussão: Os excipientes foram classificados de acordo com sua função farmacotécnica na formulação como corante, diluente, adoçante e conservantes. A seguir a função farmacotécnica foi dividida em orientação para o prescritor como uma advertência ou contraindicação. As reações adversas comuns levou em consideração as reações comuns que normalmente não precisam de ajuste de dose ou qualquer outra intervenção terapêutica. Já as reações sérias, mesmo que ocorra numa pequena porcentagem da população, podem causar

morbidade. Outro aspecto é que mesmo as reações adversas sérias ocorram numa pequena porcentagem da população, é importante que sirva de advertência para o prescritor e para o cuidador da criança e do adolescente.

Conclusão: A criança não pode ser considerada um mini adulto porque a farmacocinética e farmacodinâmica difere da do adulto. Desta forma, mesmo que os estudos com os excipientes se baseiam em estudos de caso controle, qualquer advertência ou contraindicação deve ser informada como manejo clínico para prevenção das reações adversas. A identificação precoce das reações adversas comuns e principalmente as sérias previnem danos na criança, custos de internação e previne os erros relacionados aos medicamentos.

Palavras-chave: Reações adversas sérias; excipientes; adesão

1. INTRODUÇÃO

O câncer infanto-juvenil vai ser definido como um conjunto de doenças que apresentam características próprias, principalmente em relação a histopatologia e comportamento clínico [1]. No Brasil, esse câncer já representa a primeira causa de morte, sendo 8% do total, por doença entre crianças e adolescentes entre um a dezenove anos [2].

O câncer infanto-juvenil se difere do adulto pois tem períodos de latência mais curtos, são mais agressivos, crescem rapidamente, entretanto respondem melhor ao tratamento [1] devido ao câncer infantil ser prevalente de natureza embrionária onde os tumores nas crianças e nos adolescentes são constituídos de células indiferenciadas [2].

Internações fazem parte da vida da criança e adolescente com câncer e durante o período de tratamento e diagnóstico estarão associadas às necessidades do tratamento, início e manutenção da terapia e possíveis complicações que ocorrem durante o período de tratamento. Essas internações persistem por longos períodos, ondem envolvem procedimentos dolorosos e invasivos, além de causar uma privação na rotina diária da criança e de seus familiares [3]. As internações acabam resultando em limitações para as crianças e adolescentes como a questão de ir para escola, interagir com amigos e familiares, ações de brincar e comer, pois a criança acaba sofrendo muitas adaptações em sua vida juntamente com sua família. [4]

O tratamento vai ser determinado de acordo com o tipo e estadiamento da doença, sendo que o modelo terapêutico mais utilizado para o tratamento do câncer infanto-juvenil tem sido a terapia farmacológica, com a utilização de medicamentos antineoplásicos, usualmente conhecida como quimioterapia [5], que vão ser administrados em intervalos de tempo regulares, variando de acordo com o esquema terapêutico utilizado por cada paciente [6]. Embora esse tratamento haja um efeito eficaz e seguro no organismo, o tratamento antineoplásico é sistêmico,

ou seja, ele age em todas as células, sendo elas boas (normais) ou doentes (cancerosas)[7] ocasionando efeitos adversos nas crianças e adolescentes em tratamento e, esses efeitos adversos devem ser corrigidos com outras classes terapêuticas. Esses efeitos, se não tratados de forma correta, podem levar a uma não adesão farmacoterapêutica ou até mesmo uma desistência do tratamento. Desta forma, deve-se avaliar o risco-benefício da terapêutica para promover a segurança do paciente.

Sendo assim, os medicamentos adjuvantes durante o tratamento de câncer terão como finalidade de corrigir os efeitos adversos dos quimioterápicos ou reações tardias e imediatas que aparecem em decorrências do tratamento como, por exemplo, náuseas e vômitos, toxicidades gastrointestinais, distúrbios eletrolíticos, entre outros efeitos. Os medicamentos adjuvantes abordados nesse trabalho foram os do trato alimentar e metabolismo como: carbonato de cálcio, ondansetrona e omeprazol e foram escolhidos com base na experiência clínica atendidas no hospital.

1.1 Carbonato de cálcio

O carbonato de cálcio é um dos medicamentos adjuvantes usados durante o tratamento do câncer. Ele pode ser usado no alívio de indigestão ácida, para aliviar a azia e desconforto abdominal [8]. Será utilizado também para prevenir e tratar situações de osteoporose (onde ocorre uma diminuição de cálcio no osso), tratamento da hiperfosfatemia (aumento do fósforo no sangue) [9,10] e no tratamento de hipocalcemia (onde os níveis de cálcio no sangue estão baixados) causados pela prednisona/prednisolona. [11,12]

Um dos mecanismos de ação do carbonato de cálcio envolve a neutralização do ácido gástrico, onde o carbonato de cálcio age como um tampão no ambiente ácido do estômago. Quando ele penetra no estômago, o carbonato de cálcio se dissocia em cálcio ionizado (Ca^{2+}) e um ânion carbonato. Esse ânion carbonato vai se ligar aos prótons livres (H^{+}) encontrados no

estômago para aumentar o pH diminuindo a concentração de íons de hidrogênio. Ao aumentar o pH do estômago, a pepsina, ácido biliares e as toxinas do *H. pylori* são inibidos. A inibição da pepsina e do ácido biliar ajuda na redução de danos e a promover a cicatrização de úlceras no revestimento mucoso do estômago.[13]

O cálcio é o principal componente do tecido esquelético ocasionando integridade estrutural e suporte para o crescimento individual. O cálcio ionizado é a forma fisiologicamente ativa e suas funções metabólicas básicas incluem o sistema cardíaco, neuromuscular, estrutural e de coagulação sanguínea. [14,15,16]

Cerca de 99% do cálcio é encontrado nos ossos e dentes como uma fonte reserva que pode ser usada em épocas de privação do mesmo na alimentação. A absorção do cálcio é feita principalmente no duodeno e é dependente da vitamina D e calcitriol (forma ativa da vitamina D) e, um baixo pH intestinal também favorece a absorção [12,17]. A excreção do cálcio ocorre principalmente nas fezes e na bile, aproximadamente 80%, e os outros 20% correspondem à excreção urinária. Apesar disso, 99% do cálcio filtrado é reabsorvido pelo rim com menos de 1% excretado [19]. A concentração plasmática do cálcio é controlada pelo paratormônio (PHT), calcitonina e vitamina D. [14,15,16]

1.2 Omeprazol

O omeprazol é um inibidor da bomba de prótons (IBP) também utilizado como medicamentos adjuvante no tratamento do câncer. O omeprazol é o IBP mais utilizado e foi inserido na terapêutica em 1989. É indicado para o tratamento de úlcera de estresse, úlcera duodenal e gástrica, esofagite, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) [19,20,21]. Pelo fato do omeprazol bloquear a produção de ácido clorídrico pelas células parietais do estômago, a classe de inibidores da bomba de prótons se apresentou mais eficazes do que os antagonistas dos receptores H_2 como a cimetidina, ranitidina, entre outros. [22,23,24]

Os IBP's agem através da inibição seletivamente e irreversivelmente da H^+/K^+ - Adenosina Trifosfatase (bomba de prótons) localizada na membrana apical das células parietais e realiza o passo final da secreção ácida [29,30]. Por bloquearem a etapa final da produção de ácido, os IBP's interrompem efetivamente a produção de ácido estimulada independentemente do estímulo fisiológico, bem como a produção de ácido basal. Os inibidores da bomba de prótons devem ser administrados antes da primeira refeição, pois a quantidade de H^+/K^+ - ATPase aumenta após jejum, sendo que na maioria dos pacientes uma dose diária é suficiente para atingir um nível efetivo de inibição ácida [14]. Dessa maneira, o melhor momento de administração do omeprazol é com o estômago vazio com um intervalo de 30-60 minutos da refeição. [25,26]

Em relação à farmacocinética o omeprazol é absorvido com rapidez, aproximadamente 95% se liga às proteínas plasmáticas, possui uma biodisponibilidade oral que varia de 10 a 90 minutos (aproximadamente 30-40%) sendo maior em asiáticos, idosos e em indivíduos com disfunção hepática. O omeprazol alcança a concentração plasmática máxima entre 0,5-3,5 horas, com um pico de 2 horas (aproximadamente), o início de sua ação antissecretória ocorre próximo de uma hora, com uma duração do efeito até 72-96 horas. A meio vida do omeprazol vai depender da idade, estado de saúde e polimorfismos genéticos do paciente e sua excreção ocorre através da bile e pelo bolo fecal, tendo uma variação de 16-23% e pelos rins, 70-77%.[27]

1.3 Ondansetrona

A ondansetrona é um antiemético antagonista do receptor de serotonina ($5HT_3$) sendo um dos medicamentos mais eficazes para o tratamento de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia em adultos e crianças [12]. De acordo com o Consenso Brasileiro de Náuseas e Vômitos em Cuidados Paliativos (2011), náusea é definida como sensação desagradável da necessidade de vomitar sendo acompanhada de sudorese fria, sialorreia, hipotonia gástrica,

refluxo do conteúdo intestinal para o estômago, entre outros. O vômito ou êmese é definido como a expulsão rápida e forçada do conteúdo gástrico através da boca causada por uma contração forte e sustentada da musculatura da parede torácica e abdominal [28]. Eventualmente, o vômito pode ocorrer sem a sensação de náusea.[5]

Há uma variedade de neurotransmissores envolvidos na transmissão de impulsos ao centro do vômito sendo que um deles é a serotonina ($5HT_3$) pois a administração dos antineoplásicos causam danos nas células enterocromafins do trato gastrintestinal fazendo com que estas células liberem serotonina que através das fibras aferentes, se ligam aos seus receptores $5HT_3$ no centro do vômito.[5]

A ondansetrona vai ser utilizada com o intuito de prevenir e controlar esses sintomas, principalmente a êmese aguda (que acontece nas primeiras 24 horas do início da quimioterapia) [29] provocada por quimioterapia de moderado a alto poder emetogênico. O uso combinado pode apresentar um benefício em cerca de 25 a 50% dos pacientes.[30]

1.4 Adesão

A adesão ao tratamento de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) tem por definição como a medida em que o comportamento de uma pessoa coincide com as recomendações dadas pelo profissional de saúde, ou seja, existe a adesão quando o comportamento do paciente na tomada do medicamento, no comprimento da dieta, e/ou nas mudanças no estilo de vida corresponde ao regime terapêutico proposto [31,32]. É tido como adesão quando são seguidas pelo menos 80% das prescrições no seu total.[33]

A não adesão é conhecido como a principal causa para o aumento da morbilidade e mortalidade, de uma redução da qualidade de vida, dos aumentos dos custos médicos e excesso da utilização dos serviços de saúde [34]. A não adesão ao tratamento é um fator que vai gerar implicações negativas e relevantes na saúde de crianças e adolescentes com câncer [38]. Essa não

adesão pode ser categorizada em intencional quando o paciente não cumpre o tratamento, apesar de o conhecer e, não intencional quando o paciente não compreende a informação dada pelo profissional de saúde, quando se esquece ou sente dificuldade em administrar o medicamento, muitas vezes sendo resultado de uma má comunicação entre o paciente e o profissional de saúde.[31]

Em relação a adesão ao tratamento do câncer infanto-juvenil, os familiares são os principais alvos das ações de adesão pelo fato de serem os principais responsáveis no tratamento e acompanhamento das crianças. Por conta disso, os problemas de adesão também podem estar relacionados ao cuidador. Levando esse fato em conta, o profissional de saúde juntamente com a equipe de saúde devem estar atentos a compreensão que a família teve sobre o esquema terapêutico e se há dificuldades na administração de medicamentos. É de extrema importância que a criança e o adolescente tenham um envolvimento no seu próprio tratamento [35] pois o entendimento dos pacientes sobre a prescrição influência no autocuidado pois quando o paciente entende a sua condição clínica há uma maior possibilidade de cura e ele pode esperar um resultado do tratamento.[36]

A falta de adesão à terapia medicamentosa em crianças e adolescentes irá abranger alguns fatores como problemas cotidianos, aborrecimento, estresse, conflito, familiar, esquecimento, descontinuação do tratamento, incompreensão de instruções, resistência da criança e aparente ineficácia ou efeitos adversos do medicamento. [37]

1.5 Erro de medicamentos

Erro com medicamentos são mundialmente frequentes o que acarreta potencial risco aos pacientes e vão ocorrer devido a múltiplo fatores como características dos pacientes, despreparo dos profissionais de saúde, polifarmácia, automedicação, entre outros motivos. Alguns erros

podem acontecer com maior frequência com o uso de determinados fármacos administrados a pacientes de alto risco que devem ser monitorizados rigorosamente.[39]

Episódios devidos a erros são mais comuns durante tratamento e procedimentos, em particular aqueles relacionados à prescrição e administração de medicamentos. Outros erros comuns estão associados à falta de informação clínica e as falhas no seguimento de protocolos.[39]

Os eventos adversos a medicamentos (EAMs) ocorridos na terapêutica podem aumentar o tempo de internação hospitalar, gerar complicações no quadro clínico do paciente[40]. A EAM é definida pela OMS como qualquer ocorrência medica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação casual com esse tratamento [41]. As EAM podem ser separados entre evitáveis e não evitáveis e, com base no resultado ao paciente podem ser classificados em não graves e graves [78,79]. A identificação dos eventos adversos contribui para o demarcação dos erros e falhas ocorridos nos processos de cuidar e é informação valiosa para avaliar a segurança do paciente e da qualidade do cuidado prestado [42,43]. O cuidado prestado ao paciente é complexo e requer que seja executado com qualidade e sem gerar danos desnecessários ao indivíduo.

1.6 Excipientes

Excipientes são as substâncias, que por definição, são destituídas de poder terapêutico, utilizadas para assegurar a estabilidade, eficácia, as propriedades físico-químicas e organolépticas dos produtos farmacêuticos [44]. São atribuídos de diversas funções, como solubilizar, suspender, espessar, diluir, emulsificar, estabilizar, colorir, flavorizar entre outros.[45]

Os excipientes possuem propriedades termodinâmicas próprias, com isso, podem interagir com o fármaco, com outros medicamentos e até mesmo com outros excipientes [46,47]. A toxicidade causada por esses excipientes pode ocorrer em toda a população ou também em

grupos específicos. Na população em geral, essa toxicidade ocorre devido ao excesso da dose desses compostos o que pode acontecer por intolerância por intolerância (mecanismo não imunológico que leva às reações anafiláticas e idiossincrasias) ou por alergia (mecanismo imunológico que pode resultar em hipersensibilidade imediata ou tardia). Nos grupos específicos, essa toxicidade pode ocorrer devido à presença de doenças crônicas, à predisposição genética ou à idade dos pacientes. [45,47,48]

De acordo com a Instrução Normativa nº 3, de 2008, da ANVISA [49], os excipientes são substâncias presentes na formulação dos medicamentos que não exercem função farmacológica ou toxicológica, contudo, efeitos adversos relacionados a excipientes existem e são relatados desde 1930 [46]. De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 47 da Anvisa, 2009, os excipientes devem ser descritos nas bulas porém exige-se apenas sua composição qualitativa e não a concentração de cada excipiente. Sendo assim as indústrias não são obrigadas a distinguir, nas bulas, as quantidades de aditivos nas formulações.[50]

Nas consultas, quando os pacientes se queixam das reações causadas pelo medicamento, muitas vezes, de forma equivocada, essas reações são direcionadas ao princípio ativo e, não ao excipiente. E mesmo esses excipientes estando na bula, muitos profissionais de saúde não leem ou não tem o devido conhecido sobre os excipientes presentes no medicamento prescrito.

Desta forma, o presente trabalho tem como objetivo identificar as reações adversas dos medicamentos que agem no sistema gastrintestinal: carbonato de cálcio, ondansetrona e omeprazol utilizados como adjuvantes no tratamento quimioterápico. Além de identificar as reações adversas dos excipientes utilizados nos medicamentos do trato alimentar e metabolismo: carbonato de cálcio, ondansetrona e omeprazol. Por fim, discutir as abordagens e intervenções para evitar as reações adversas tanto dos medicamentos como dos excipientes, em função das mudanças fisiológicas das crianças.

2 MÉTODOS

Os medicamentos foram classificados de acordo com o ATC/DDD[51] em reação adversa comum e reação adversa séria. As reações adversas são potenciais tendo em vista que podem ocorrer. Não houve estudo clínico nesta população, mas sim consulta em bases de dados como o UptoDate, Clinicalkey, Micromedex e consultas em livro de pediatria (Pediatric & Neonatal Dosage Handbook), bem como o livro Farmacologia Goodman & Gilman. A seguir algumas definições faz-se necessário para melhor entendimento.

As reações adversas são classificadas como sendo evento adverso. Dentre os eventos adversos causados por medicamentos há a classificação como comuns e sérios. As reações adversas a medicamentos (RAM) podem ser determinadas como qualquer tipo de resposta prejudicial ou indesejável, que ocorre de forma não proposital ao uso de um certo medicamento, em que a posologia utilizada como profilaxia, diagnóstico ou para gerar mudanças fisiológicas ou terapia de doenças. Destaca-se que as doses que podem gerar a RAM são as doses recomendadas na bula do medicamento e, caso a dose seja ultrapassada é instaurado quadro de intoxicação medicamentosa.[52]

As reações adversas sérias se devem aos possíveis desfechos da reação, determinado a quão ameaçadora e fatal ela pode ser, ou por produzir sequelas incapacitantes ao paciente [53]. Essas reações geralmente se manifestam nos sítios hematológicos e dermatológicos, identificadas pelas interações dos fármacos com o sistema imunológico. Como não são ocorrências que podem ser previstas, há uma significativa ameaça. Sendo assim é muito importante a atenção aos medicamentos administrados e, para prevenção da ameaça séria, a não administração do medicamento.[54]

As reações adversas comuns são classificadas quando ocorrem em 1 a 10% dos pacientes que estão fazendo uso de determinado medicamento. É descrita por Rawlings e Thompsom como farmacologicamente previsíveis, por estarem relacionadas a algum efeito

farmacológico do medicamento, podendo ocorrer a qualquer indivíduo, com baixa letalidade. Podendo ser tratadas mediante ajuste de dose em substituição do fármaco.[55]

As reações adversas foram elencadas tanto quanto ao medicamento (princípio ativo) quanto ao excipiente.

Os excipientes foram identificados de acordo com a formulação no Brasil encontradas na RENAME 2022 de acordo com o bulário da ANVISA dos medicamentos carbonato de cálcio, omeprazol e ondansetrona e também foi consultado a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). O omeprazol está disponível na forma de cápsula dura de liberação retardada e cápsula dura. Já o carbonato de cálcio em comprimido revestido. E a ondansetrona se encontra na forma de comprimido e comprimido de desintegração oral e preparação farmacêutica injetável.

3 RESULTADO

Os excipientes foram caracterizados como contraindicados e precaução em crianças. Alguns dos excipientes presentes na formulação do omeprazol apresentam algumas precauções e contraindicações, que serão descritas a seguir.

O corante amarelo de tartrazina pode apresentar reações alérgicas cruzadas entre corante-medicamento como o benzoato, salicilato (ácido acetilsalicílico) e indometacina e, isso pode ser causado por sua semelhança estrutural. Os sintomas incluem alergia grave com sintomas respiratórios, coceira, nariz entupido, inchaço. A hipersensibilidade a esse corante ocorre entre 0,6-2,9% da população, em maior incidência em pessoas que já apresentaram alergia antes ou pessoas que possuem intolerância ao ácido acetilsalicílico (salicilatos), indometacina e benzoato. É importante terá atenção em quais medicamentos a criança está tomando pois caso ela esteja utilizando o ácido acetilsalicílico, benzoato de sódio ou o

metabissulfito de sódio, observar a composição do omeprazol porque se o corante amarelo de tartrazina estiver presente, o omeprazol não deve ser utilizado. Caso necessário, realizar a troca de formulação do omeprazol ou do medicamento usado para inflamação ou dor.[56]

O excipiente carbonato de cálcio está presente na formulação de cápsula dura de omeprazol, vale se atentar que crianças que possuírem nefrocalcinose precisam ter uma certa precaução pois ele causa hipercalemia e hipercalciúria.

A lactose está presente na formulação de cápsula dura de liberação retardada do omeprazol e, crianças que possuem galactosemia (doença metabólica de ordem genética caracterizada pela deficiência em uma das enzimas responsáveis pela conversão de galactose em glicose[57]) não devem utilizar essa formulação do omeprazol. Crianças intolerantes à lactose (que mal absorvem ou mal digerem a lactose com a diminuição na capacidade de hidrolisar a lactose) devem ter cuidado pois podem apresentar sintomas de flatulência e diarreia, onde estudos sugerem que basta 10 mg de lactose para provocar esses efeitos.[56,58,59,60]

O manitol é um excipiente que está presente nas duas formulações do omeprazol, na cápsula dura e na cápsula dura de liberação retardada e é contraindicado em pessoas que tenham alergia e, se utilizado em altas doses pode causar flatulência por não ser bem absorvido pelo intestino [61,62]. As contraindicações e precauções estão descritas na figura 1.

Figura 1 – Contraindicação e precaução dos excipientes utilizados nas formulações pediátricas do omeprazol

Excipiente	Função	Formulação	Contraindicação	Precaução
Amarelo de tartrazina (FDC nº 05)	Corante	Cápsula dura	Não há contraindicação.	Evitar o uso em pessoas com hipersensibilidade ou alergia ao ácido acetilsalicílico, benzoato de sódio e a à indometacina.[56]

Carbonato de Cálcio	Diluente	Cápsula dura	Manejo farmacocinético na administração de hidantoína: substituição do sal de cálcio pela lactose.[56]	Nefrocalcinose.[56]
Lactose	Adoçante e/ou diluente	Cápsula dura e cápsula dura de liberação retardada	Não se deve administrar em pessoa pediátrica com galactosemia.[56]	Cuidado com intolerante à lactose, pois pode haver desenvolvimento de sintomas gastrintestinais.[56,58,59]
Manitol	Adoçante e/ou diluente	Cápsula dura e cápsula dura de liberação retardada	Não deve ser utilizado em pessoas com histórico de alergia ao manitol.[61]	Em altas doses pode causar sintomas gastrintestinais.[62]

Em relação a ondansetrona, temos o excipiente ácido cítrico na formulação injetável onde seu uso excessivo pode causar erosão nos dentes e, também deve ser utilizado com cuidado em crianças que tenham doença no rim, acidose tubular renal, pois pode causar uma deficiência no cobre [56]. Os sintomas de deficiência do cobre incluem fraqueza e fadiga, podendo também diminuir os glóbulos brancos aumentando assim o uso de ter infecções.[63]

A fenilalanina é encontrada no excipiente aspartame que está presente na formulação de comprimido de desintegração oral da ondansetrona. É importante identificar se a criança possui uma doença chamada fenilcetonúria, que é genética, e que impede a fenilalanina de ser convertida em tirosina aumentando assim sua concentração no organismo, não apenas no sangue, mas também em outros líquidos e locais do corpo, como o cérebro [64]. No Brasil 80% dos recém-nascidos realizam esse teste dentro do Programa Nacional de Triagem Neonatal onde é possível identificar a fenilcetonúria. Caso o diagnóstico não seja realizado logo ao nascer, aos 3 ou 4 meses a criança pode apresentar sintomas como vômitos frequentes, problemas de pele (descamação, vermelhidão), cheiro mais forte da urina e, pode aparecer sintomas mais graves como dificuldade de crescimento, com sintomas neurológicos, tremores e espasticidade.[64,65]

O excipiente manitol está presente na ondansetrona na formulação de comprimido de desintegração oral e é contraindicado em pessoas que tenham alergia e, se utilizado em altas doses pode causar flatulências por não ser bem absorvido pelo intestino.[61,62]

A celulose microcristalina também está presente como excipiente na formulação de comprimido de desintegração oral da ondansetrona e, se ingerido em grandes quantidades pode apresentar um efeito laxante [56]. As contraindicações e precauções estão descritas na figura 2.

Figura 2 – Contraindicação e precaução dos excipientes utilizados nas formulações pediátricas da ondansetrona.

Excipiente	Função	Formulação	Contraindicação	Precaução
Ácido Cítrico	Agente acidificante	Solução injetável	Não há contraindicação.	Deve ser administrado com cautela em pessoas com acidose tubular renal.[56]
Aspartame	Adoçante	Comprimido dispersível	O aspartame tem fenilalanina que é contraindicado em pessoas com fenilcetonúria	Acúmulo neurotóxico de fenilalanina nos tecidos.
Celulose microcristalina	Desintegrante e/ou diluente	Comprimido dispersível	Não há contraindicação	Em altas doses pode ter efeito laxante. [56]
Manitol	Adoçante e/ou diluente	Comprimido dispersível	Não deve ser utilizado em pessoas com histórico de alergia ao manitol.[61]	Em altas doses pode causar sintomas gastrintestinais.[62]

No carbonato de cálcio é encontrado os excipientes metilparabeno e propilparabeno, são parabenos de largo espectro antimicrobiano utilizados na indústria farmacêutica, alimentícia e de cosméticos desde a década de 1930. São hidrossolúveis, incolores e inodoros e, suas concentrações são variadas nos medicamentos, porém raramente excedem 1% [67]. A principal reação causada por esses parabenos é a hipersensibilidade, pois uma parte dele é metabolizado a ácido p-hidroxibenzoico que possui estrutura semelhante ao ácido acetilsalicílico [45]. Os parabenos podem provocar muitos efeitos adversos em seres humanos,

ultimamente estão sendo considerados como estrogênicos como produtos que afetam o sistema endócrino.[68] As contraindicações e precauções estão descritas na figura 3.

Figura 3 – Contraindicação e precaução dos excipientes utilizados nas formulações pediátricas do carbonato de cálcio.

Excipiente	Função	Formulação	Contraindicação	Precaução
Metilparabeno e propilparabeno	Conservante	Comprimido revestido	Não há contraindicação.	O uso prolongado pode afetar o sistema endócrino.[68] Deve ser administrado com cautela em pessoas com hipersensibilidade a salicilatos. [44]

O omeprazol ocasiona diversas reações adversas sérias, entre elas está a hipomagnesemia que pode surgir do uso a longo prazo do omeprazol levando a sintomas de tetania, convulsões e arritmia [69]. Vale destacar a importância de monitorar os níveis de magnésio antes do início do tratamento com o omeprazol e rotineiramente caso o paciente esteja em um tratamento de longo prazo [70]. Também é importante o profissional de saúde monitorar os níveis de magnésio em pacientes que fazem o uso concomitante de omeprazol com a digoxina pois esse medicamento aumenta a excreção renal do magnésio [25]. A hipocalcemia também é causada pelo uso do omeprazol, sendo assim, é importante o monitoramento dos níveis de cálcio antes do início do tratamento e rotineiramente em pacientes que tenha um risco prévio de ter baixos níveis de cálcio no sangue.[70]

O omeprazol causa diminuição da vitamina B12 e, por conta disso deve-se monitorar o paciente caso ele apresente sinais de anemia perniciosa que vai ser causada por essa falta da vitamina B12, os sintomas apresentados são palidez, fraqueza e fadiga. O lúpus eritematoso cutâneo (LEC) e lúpus eritematoso sistêmico (LES) também é uma reação adversas causada pelo uso prolongado do omeprazol além da recomendação do médico. A LEC decorrente do uso do omeprazol é subaguda e pode ocorrer dentro de semanas a anos após terapia contínua

com o omeprazol. Pode apresentar como sintomas erupção cutânea, dor nas articulações e citopenia. Uma grande parte dos pacientes apresentam uma melhora dentro de 4 a 12 semanas após a retirada do omeprazol.[69,71]

A infecção por *Clostridium difficile* é a reação adversa seria que tem um risco maior com o uso do omeprazol, principalmente, em crianças hospitalizadas. Essa infecção causa colite que resulta em diarreia e, isso acontece pois o omeprazol estimula o crescimento da microbiota intestinal. É importante ter o diagnóstico pois a infecção pode causar um desequilíbrio nos seguintes eletrólitos: sódio, magnésio, cálcio e potássio [69,72]. As reações estão descritas na figura 4.

Figura 4 – Reações adversas medicamentosas comuns e sérias do omeprazol.

Omeprazol	Comuns	Náusea, dor abdominal, constipação, flatulência, diarreia, cefaleia, vômito, tontura, dor nas costas.
	Sérias	Hipomagnesemia, hipocalcemia, deficiência da vitamina B12, Lúpus eritematoso cutâneo (LEC) e lúpus eritematoso sistêmico (LES), infecção por *Clostridium difficile*.

A reações adversas cardiovasculares foram observadas no uso da ondansetrona via intravenosa pois pode afetar a atividade elétrica do coração, causando assim um prolongamento do intervalo QT o que predispõe o paciente ao desenvolvimento de ritmo cardíaco anormal, podendo ser letal conhecido como Torsades de Pointes e o mecanismo ocorre devido ao bloqueio do canal HERG K^+ (canal de potássio do gene humano ether-a-go-go) que é crítico para o intervalo QT mediado pelo eletrocardiograma (ECG).[73]

A síndrome serotoninérgica é uma reação adversa grave que pode ocorrer durante o uso da ondansetrona [74,75] podendo causar forte dor de cabeça, tonturas, visão turva, entre outros [12]. Pode acontecer uma diminuição do potássio, causando fraqueza muscular, cãibras e

alterações nos batimentos cardíacos, devido a isso é importante monitorar os níveis de potássio.[76]

Figura 5 - Reações adversas medicamentosas comuns e sérias da ondansetrona.

Ondansetrona	Comuns	Constipação e/ou diarreia, confusão, tontura, febre, sialorreia, sonolência.
	Sérias	Sinais e problemas no coração, prolongamento do QT, sinais e problemas neurológicos, eletrólitos.

Como reações adversas sérias o carbonato de cálcio apresenta diminuição de ferro e apresenta também síndrome do leite alcalino. Para o desenvolvimento dessa síndrome é necessário a ingestão diária de 2 a 8g de cálcio elementar.[77]

Figura 6 - Reações adversas medicamentosas comuns e sérias do carbonato de cálcio.

Carbonato de cálcio	Comuns	Cefaleia, náusea, efeito laxante e/ou constipação, flatulência, abdômen inchado.
	Sérias	Diminuição do ferro, síndrome do leite alcalino.

4 DISCUSSÃO

Os eventos adversos a medicamentos evitáveis são comuns e constituem uma preocupação nos ambientes de assistência em saúde, incluindo o cuidado domiciliar, ambulatorial e hospitalar [80]. Estima-se que 50% de todos os eventos adversos a medicamentos sejam evitáveis [79]. Nos Estados Unidos, em um estudo realizado em dez hospitais, danos relacionados a medicamentos ocorreram em 18,1% das admissões hospitalares, sendo que a maioria dos danos, cerca de 63,1%, passíveis de serem evitados [81]. Uma revisão sistemática que avaliou o cuidado pediátrico, identificou entre 21 a 29 EAM evitáveis por 1000 pacientes-dias

em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) pediátrica [82]. Em indivíduos em contexto comunitário, a incidência de EAM evitáveis foi estimada em 15 por 1000 pessoas-ano.[80]

Os incidentes causados pelo uso de medicamentos podem, por um lado, gerar danos leves e transitórios ao paciente (cefaleia, náusea e vômitos) e, por outro, uma parte desses eventos pode ser grave e, dessa forma, colocar a vida do paciente em risco, causar danos permanentes e, ainda, levar ou contribuir para o óbito [83,84]. A análise de erros de medicação com desfecho clinicamente significativo fora do contexto de unidade de saúde, nos Estados Unidos, relatou que em 93,5% dos casos o desfecho foi moderado, em 5,3% o desfecho foi grave e em 0,6% ocorreu óbito.[85]

Os EAM estão sendo amplamente estudados como fatores contribuintes para o aumento do número de admissões hospitalares e do tempo de internações. Na questão dos EAM causando a admissão hospitalar, é estimado que 10% dos pacientes são hospitalizados devido a eventos adversos relacionados a medicamentos e que aproximadamente a metade desses eventos sejam evitáveis [86]. As EAM evitáveis inclusive estão associados ao aumento do tempo de permanência dos pacientes nas instituições de saúde [87,88]. O aumento no tempo de permanência no hospital respectivo a EAM evitáveis descrito em uma revisão sistemática variou entre 4,2 e 13 dias. Além do mais, esse estudo mostrou um maior impacto de eventos adversos evitáveis no tempo de permanência no ambiente ambulatorial quando comparado com o ambiente hospitalar.[89]

Os EAM, além da carga de danos aos pacientes, também implicam em carga aos profissionais de saúde e para as instituições de saúde, uma vez que seus resultados repercutem nos indicadores de qualidade da assistência. Do ponto de vista do paciente, a ocorrência de EAM pode afetar a qualidade de vida, a confiança no tratamento e na equipe de saúde, além comprometer a adesão à farmacoterapia. Na perspectiva dos serviços de saúde, os EAM podem,

por exemplo, aumentar os custos em saúde e influenciar negativamente na qualidade do cuidado.[90,91]

Os danos causados relacionado ao uso de medicamentos podem ocorrer em qualquer etapa do processo de medicação, seja na prescrição, na transcrição, na dispensação, na administração ou no monitoramento. No estudo realizado por Kanjanarat et al.[92] a maior parte dos EAM evitáveis ocorreram na etapa de prescrição e estiveram relacionados à dose.

Esses eventos podem ser ainda mais graves em crianças por conta das mudanças fisiológicas e por conta das diferentes formulações pediátricas disponíveis. Nessas formulações pediátricas muitas vezes há a presença do excipiente como corantes, flavorizantes, edulcorantes para facilitar a adesão do paciente. Mas mesmo os excipientes sendo considerados inertes, foi visto no trabalho que eles podem causar diversas reações adversas e por diferentes mecanismos e, mesmo afetando uma pequena parcela da população seus efeitos podem ser graves. Os grupos de maiores riscos são aquelas pessoas alérgicas, que irão desenvolver uma resposta imunitária, e os pacientes com alguma predisposição genética, como os fenilcetonúricos e diabéticos.[46]

Vale ressaltar a importância dos profissionais de saúde, incluindo o farmacêutico em relação a essas reações adversas causadas pelos excipientes pois ainda há um despreparo da equipe de saúde para lidar com esse problema. Muitos profissionais acabam não tendo o conhecimento que tanto o princípio ativo quanto os excipientes podem gerar essas reações adversas. Por terem poucos estudos sobre as reações adversas dos excipientes o conceito de contraindicação levou em conta a mudança fisiológica da criança de acordo com a faixa etária e a precaução foi descrita como uma advertência para o prescritor.

Os excipientes metilparabeno e propilparabeno devem ter um cuidado a mais, pois, esses parabenos estão sendo evidenciados como disruptores endócrinos. Os disruptores endócrinos são substâncias que possuem a habilidade de interferir no sistema endócrino e causar alterações

no desenvolvimento normal do organismo [93]. Esses disruptores podem gerar efeitos potenciais no sistema reprodutivo, como alterar a espermatogênese, produção de hormônios esteroides [94,95], endometriose, problemas de fertilidade, irregularidades no ciclo menstrual [96,97]. Vale ressaltar que esses fatores acontecem com o uso prolongado de produtos que contenham esses parabenos, se o produto for usado em duas semanas, por exemplo, esse efeito pode não ocorrer diretamente ligado a uma puberdade precoce e, sim ao acúmulo de vários produtos com esses conservantes.

Já em consideração às mudanças fisiológicas da criança, deve-se verificar que a proporção de água e gordura difere no crescimento. Levando em consideração a concentração de água e lipossolúvel no corpo da criança é importante destacar que se deve dar preferência para fármacos mais lipossolúveis porque estariam mais biodisponíveis no plasma para exercer a ação farmacológica [98]. As reações adversas desta forma podem estar subestimadas, e fica mais difícil ainda a identificação destes eventos adversos. Outros aspectos dizem respeito à formação dos mediadores químicos que atuam no sistema nervoso simpático que diferem de acordo com a idade incluindo a serotonina que está completa aos 8 anos de idade e pôr fim a dopamina entre 16 a 23 anos de idade [99]. Já em relação ao metabolismo, o primeiro CYP a se formar é o CYP 3A7 que está formado ainda dentro do útero materno e o CYP 1A2 está completo aos 2 anos de idade. O início ocorre entre 1 a 3 meses [100]. Já em relação à excreção, do ponto de vista farmacocinético, considera-se adulto aos 12 anos de idade [98]. Todos estes aspectos devem ser associados às reações adversas tanto dos medicamentos bem como dos excipientes porque estas reações podem ter uma proporção maior do que o esperado. A limitação de estudos clínicos em criança diz respeito principalmente porque considera-se antiética a pesquisa em crianças.

Em relação aos medicamentos utilizados para o tratamento de náusea e vômito (ondansetrona), correção da hipocalcemia causada pela prednisona/prednisolona (carbonato de

cálcio) e medicamentos utilizados para o tratamento de úlcera de estresse (omeprazol), destaca-se as reações adversas comuns e tardias causadas por esses medicamentos.

A ondansetrona é um antiemético inibidor da recaptacão de serotonina [12]. Pode ser utilizado em crianças a partir dos 8 anos de idade, idade essa que o mediador químico já está formado [99]. As reações adversas comuns da ondansetrona são aquelas do sistema nervoso parassimpático incluindo diarreia, sialorreia, sonolência, entre outros. Entretanto, se a dose do antiemético ultrapassar a margem terapêutica pode ocorrer efeito rebote e, desta forma, o próprio antiemético pode causar náusea e vômito, além disso pode causar constipação [101]. Dentre as reações adversas sérias da ondansetrona destaca-se a síndrome serotoninérgica que é considerada potencialmente fatal pois consiste no aumento de serotonina no sistema nervoso central e periférico [74,75] e pode ocorrer quando o antiemético é associado com outros medicamentos incluindo-se antidepressivos, fitoterápicos como Ginseng, dentre outros [12]. A síndrome inclui sinais e sintomas tanto do simpático como do parassimpático como hipertermia maior do que 40ºC, sialorreia, cefaleia, midríase e aumento da contração muscular entre outros. Desta forma deve-se ficar atento a qualquer medicamento que for administrado ao mesmo tempo com a ondansetrona. A ondansetrona é um antiemético bem tolerado para criança que pode ser utilizado como polifarmácia qualitativa, isto é, prevenção de náuseas e vômitos, dentro deste contexto deve-se observar o início de ação da ondansetrona para que a mesmo seja administrada meia hora antes do quimioterápico.[102]

Outro medicamento utilizado na clínica oncológica é o carbonato de cálcio que além de ser utilizado em situações para aumentar as concentrações séricas do cálcio é mais comumente associado para correção do efeito adverso da prednisona/prednisolona que é a hipocalcemia. Dentre as reações adversas sérias se inclui a diminuição do ferro pois o cálcio compete com ele, impedindo que o ferro seja absorvido o que pode ocasionar em uma deficiência do ferro levando a uma anemia e, apresenta como sinais e sintomas fadiga, dificuldade de concentração e pouca

produtividade [103]. Outra reação adversa séria é a síndrome do leite alcalino que é causada pelo uso excessivo de cálcio e antiácido absorvíveis o que acaba resultando em uma hipercalemia, um aumento do bicarbonato e alcalose metabólica apresentando sinais e sintomas como falta de apetite, tontura, cefaleia, confusão, psicose, cálculo renal e xerostomia [104]. Pessoas que possuem um desequilíbrio eletrolítico e insuficiência renal são mais vulneráveis a apresentarem essa síndrome.[8,105]

O último medicamento estudado foi o omeprazol o qual normalmente é associado em tratamento crônico e agressivo no tratamento de câncer para evitar a úlcera de estresse, nesse caso trata-se de uma polifarmácia qualitativa [106]. As reações adversas do omeprazol são desequilíbrio eletrolítico e, a depleção da vitamina B12 onde essa deficiência também pode causar um déficit cognitivo como a perda de memória, dor e quadros demenciais, como o Alzheimer, portanto, o omeprazol deve ser utilizado com cautela e durante um curto período de tempo [107]. Uma reação adversa que pode impactar no tratamento dos quimioterápicos na fase de manutenção (basicamente quimioterápicos administrados via oral) inclui o manejo de horário da administração do omeprazol. Caso o omeprazol seja administrado 2 horas antes dos outros medicamentos o pH do estômago ácido torna-se básico e, assim, quando a criança tomar o quimioterápico a concentração sérica dos mesmos será diminuída, sendo considerada assim, uma reação adversa associada a diminuição da eficácia dos outros medicamentos administrados com o omeprazol. O manejo clínico é a administração do omeprazol sem alimento no período noturno, dando um intervalo de 1 hora do alimento. As reações adversas potenciais do omeprazol serão minimizadas porque o pico de concentração se dará no período noturno sem interferir na duração do efeito que varia entre 24-48 horas.[25,26,108]

Considerações finais

O presente trabalho trata-se de uma revisão narrativa acerca das reações adversas potenciais dos medicamentos que atuam no sistema gastrointestinal em crianças. Os principais fatores que devem ser levados em consideração incluem as mudanças fisiológicas que ocorrem no crescimento da criança, o que pode fazer com que estas reações fiquem subestimadas. O profissional de saúde deve levar em consideração estas mudanças fisiológicas da criança para a prescrição dos medicamentos. A criança não pode, portanto, ser considerada um mini adulto e a prescrição não pode se basear apenas nos critérios de peso e altura. Entende-se, dessa forma, que uma reação considerada como comum, pode ter um efeito aditivo, se estas mudanças fisiológicas infantis não forem levadas em consideração, o que poderia, via de regra, torna-la mais grave. Outro aspecto que foi abordado diz respeito aos excipientes que são utilizados nas preparações pediátricas, que geralmente deveriam ser inertes. Entretanto, acabam causando também reações adversas que podem fazer com que o medicamento, por conta do excipiente, passe a ser contra indicado para a criança. O cuidador deve estar atento à leitura das bulas e consultar material informativo sobre as precauções e contra indicações dos excipientes, de acordo com a faixa etária e condições associadas como alergias. Neste contexto, este projeto faz parte de um projeto maior intitulado “Uso racional de medicamentos em pediatria: oncologia”, onde todas estas informações foram contextualizadas para uma população de baixo letramento. Desta forma, acredita-se que o projeto ajudará a diminuir as barreiras de adesão e evitar erros relacionados a medicamentos.

5 CONCLUSÃO

Reações adversas dos excipientes

A criança não pode ser considerada um mini adulto porque a farmacocinética e farmacodinâmica difere da do adulto. Desta forma, mesmo que os estudos com os excipientes se baseiam em estudos de caso controle, qualquer advertência ou contraindicação deve ser

informada como manejo clínico para prevenção das reações adversas. A identificação precoce das reações adversas comuns e principalmente as sérias previnem danos na criança, custos de internação e previne os erros relacionados aos medicamentos.

Reações adversas comuns e sérias que atuam no trato alimentar a metabolismo

As reações adversas dos medicamentos foram potenciais divididas entre comuns e sérias. Vários desses medicamentos foram indicados como profilaxia de eventos adversos como no caso da ondansetrona para prevenir náuseas e vômitos, o omeprazol para úlcera de estresse e o carbonato de cálcio para a hipocalcemia causa pela prescrição de prednisona/prednisolona.

6 REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015.

2. Câncer infantojuvenil. Disponível em: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/infantojuvenil. Acesso em: 2 jan. 2023.

3. Borghi CA, Szylit R, Ichikawa CRF, Baliza MF, Camara UTJ, Frizzo HCF. Uso de sites de redes sociais como instrumento de cuidado a adolescentes hospitalizados. Esc Anna Nery. 2018;22(1):e20170159. doi:https://doi.org/10.1590/2177-9465-ean-2017-015.

4. Guimarães TM, Silva LF, Santo FHE, Moraes JRMM, Pacheco STA. Cuidados paliativos em oncologia pediátrica no ensino de enfermagem. Rev Gaúcha Enferm. 2017;38(1):e65409. doi:https://doi.org/10.1590/1983-1447.2017.01.65409

5. Becker J, Nardin JM. Utilização de antieméticos no tratamento antineoplásico de pacientes oncológicos. R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde. 2011;2(3):18-22. Disponível em: https://www.rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/75/75. Acesso em: 2 jan. 2023.

6. SANTOS SLF, et al. Utilização de medicamentos antieméticos em oncologia pediátrica: riscos e benefícios. Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde, 2015; 7(3): 141-150. Disponível em: file:///C:/Users/Note/Downloads/canhoque,+16.+10343+(p.+141-150)%20(1).pdf. Acesso em: 2 jan. 2023.

7. SILVA, F.C.M; COMARELLA, L. Efeitos adversos associados à quimioterapia antineoplásica: levantamento realizado com pacientes de um hospital do estado do paraná. Revista Uniandrade, v. 14, n. 3, p. 263-277,2013. Disponível em: https://revista.uniandrade.br/index.php/revistauniandrade/article/view/82. Acesso em: 2 jan. 2023.

8. Pediatric Neonatal Dosage Handbook. Hudson, Ohio; 2014. Edition: Lexi-Comp. pág 340-341.

9. Nota técnica nº 271/2023. O que é o carbonato de cálcio?. Brasília, 2013. Acesso: 16 jan. 2023. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/conjur/demandas-judiciais/notas-tecnicas/notas-tecnicas-medicamentos/notas-tecnicas/c/carbonato-de-c-lcio.pdf. Acesso em: 5 jan. 2023.

10. Carbonato de cálcio: saiba mais. 01/2020. Disponível em: https://crfrs.org.br/noticias/carbonato-de-calcio--saiba-mais. Acesso em: 5 jan. 2023.

11. Pedriatric Neonatal Dosage Handbook. Hudson, Ohio; 2014, .. Edition: Lexi-Comp. pág 344.

12. Goodman L. S. et al. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill, 1990. 8. ed.

13. Tarnawski A, Ahluwalia A, Jones MK. Citoproteção gástrica além das prostaglandinas: mecanismos celulares e moleculares das ações gastroprotetoras e cicatrizantes dos antiácidos. Curr Pharm Des. 2013; 19 (1):126-32.

14. Roberts KE. Pediatric fluid and electrolyte balance: Critical care case studies. Crit Care Nurs Clin N Am 2005; 17:361-373. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0899588505000766?via%3Dihub. Acesso em: 5 jan. 2023.

15. Umpaichitra V, Bastian W, Castells S. Hypocalcemia in children: Pathogenesis and management. Clin Pediatr (Phila) 2001;40(6):305-312. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.1177/000992280104000601. Acesso em: 5 jan. 2023.

16. Emkey RD, Emkey GR. Calcium metabolism and correcting calcium deficiencies. Endocrinol Metab Clin North Am 2012;41(3):527-556. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889852912000412?via%3Dihub. Acesso em: 5 jan. 2023.

17. BURTON, B. T. Nutrição Humana. São Paulo: Mcgraw-hill; 1979.

18. Reber PM, Heath H, III. Hypocalcemic emergencies. Med Clin North Am 1995;79:93-106. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025712516300864?via%3Dihub. Acesso em: 5 jan. 2023.

19. KLOK, R. et al. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short-term use. Alimentary pharmacology & therapeutics, Oxford, v. 17, n. 10, p. 1237-1245, 2003. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2036.2003.01562.x?sid=nlm%3Apubmed. Acesso em: 10 jan. 2023.

20. ROBINSON, M. Proton pump inhibitors: update on their role in acid-related gastrointestinal diseases. International journal of clinical practice, Oxford, v. 59, n. 6, p. 709-715, 2005. PMID: 15924500. DOI: 10.1111/j.1368-5031.2005.00517.x

21. YASUDA, S. et al. Comparison of the kinetic disposition and metabolism of E3810, a
new proton pump inhibitor, and omeprazole in relation to S-mephenytoin 4′-hydroxylation status. Clinical Pharmacology & Therapeutics, New York, v. 58, n. 2, p. 143-154, 1995. Disponível em: https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/0009-9236%2895%2990192-2?sid=nlm%3Apubmed. Acesso em: 10 jan. 2023.

22. THOMSON, A. et al. Inhibitory potency of twice-a-day omeprazole on gastric acidity is enhanced by eradication of H. pylori in duodenal ulcer patients. Digestive diseases and sciences, New York, v. 48, n. 10, p. 2045-2056, 2003. PMID: 14627354. DOI: 10.1023/a:1026147426821.

23. WANNMACHER, L. Inibidores da bomba de prótons: indicações racionais. OPAS. Uso Racional de Medicamentos Temas Selecionados, Brasília, v. 2, n. 1, p. 1-6, 2004.

24. ABRAHAM, N. S. et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. Journal of the American College of Cardiology, New York, v. 56, n. 24, p. 2051-2066, 2010. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0b013e318202f701?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed. Acesso em: 10 jan. 2023.

25. ASCOLI, B. M. Associação entre o uso de inibidores da bomba de prótons e deficiência de magnésio: um corte transversal. 2012. Disponivel em: http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/48997?locale=em. Acesso em: 10 jan. 2023.

26. BOPARAI, V.; RAJAGOPALAN, J.; TRIADAFILOPOULOS, G. Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients. Drugs, Auckland, v. 68, n. 7, p. 925-947, 2008.

27. LACY, C. Drug information handbook. Hudson: Lexi-Comp, 2012.

28. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE CUIDADOS PALIATIVOS. Consenso Brasileiro de Náuseas e Vômitos em Cuidados Paliativos. Rev Bras de Cuidados Paliativos, 2011; 3(3) Suplemento 2.

29. Francisco MFR. Abordagem não farmacológica no controle das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia. Onco News. 2008,2(6):12-16. Disponível em: https://www.aeop.pt/ficheiros/711355bf35d5a7f62c4e1ba601d8400e.pdf. Acesso em: 5 jan. 2023.

30. Sanger GJ, Andrews PL. Treatment of nausea and vomiting gaps in our knowledge. Auton. Neurosci. 2006;129:3-16. Disponível em: https://www.autonomicneuroscience.com/article/S1566-0702(06)00207-4/fulltext. Acesso em: 5 jan. 2023.

31. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action: World Health Organization; 2003.

32. Haynes, RB et al. (2008). Intervention for Enhancing Medication Adherence.The Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue2. Disponível em: http://www.sefap.it/servizi_letteraturacardio_200807/CD000011.pdf. Acesso em: 23 fev. 2023.

33. Leite, Silvana Nair & Vasconcellos, Maria da Penha (2003). Adesão à Terapêutica Medicamentosa: Elementos para a Discussão de Conceitos e Pressupostos Adotados na Literatura. Ciência e Saúde Colectiva. 8(3). Pp. 775-782.

34. Telles-Correia, Diogo et al. (2008). Validação do Questionário Multidimensional da Adesão no Doente com Transplante Hepático. Acta Médica Portuguesa. 21 (1). Pp. 31-36.

35. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Manual de adesão ao tratamento para pessoas vivendo com HIV e Aids / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. – Brasília : Ministério da Saúde, 2008. 130 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Série Manuais; n. 84) ISBN 978-85-334-0547-9.

36. Correr CJ, Pontarolo R, Ribeiro ALC. A farmácia comunitária no Brasil. Porto Alegre; 2013.

37. World Health Organization. Patient Safety. Geneva: World Health Organization, 2017.

38. Malla HE, Helm YN, Wilderang U, Elborai YE, Steineck G, Kreicbergs U. Adherence to medication: A nation-wide study from the Children's Cancer Hospital, Egypt. World J Psychiatr 2013 June 22; 3(2): 25-33.

39. ROTHSCHILD, JM; LANDRIGAN, CP; CRONIN, JW; KAUSHAL, R; LOCKLEY, SW; et al. The Critical Care Safety Study: The incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. Crit Care Med v.33, n.8, p.1694-1700, 2005.

40. Rozenfeld S, Chaves SMC, Reis LGC, Martins M, Travassos C, Mendes W, et al. Efeitos adversos a medicamentos em hospital público: estudo piloto. Rev Saude Publica 2009 out; 43(5): 887-90.

41. Mycyk MB, McDaniel MR, Fotis MA, Regalado J. Hospital wide adverse drug events before and after limiting weekly work hours of medical residents to 80. Am J Health Syst Pharm. 2005; 62: 1592- 595.

42. Federico F. Preventing harm from high-alert medications. Jt Comm J Qual Patient Saf. 2007; 33(9): 537-42.

43. Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a pratical methodology for measuring medication related harm. Qual Saf Health Care 2003; 12(3): 194-200.

44. Balbani APS, Stelzer LB, Montovani JC. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. Rev Bras Otorrinolaringol. 2006;72(3):400-6. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9444526/. Acesso em: 19 jan. 2023.

45. Tonazio L, Vilela MMP, de Jesus RR, Pinto MAO, Amaral MPH. Reações adversas dos adjuvantes farmacêuticos presentes em medicamentos para uso pediátrico. HU Revista. 2011;37(1):63-8.

46. Pifferi G, Restani P. The safety of pharmaceutical excipients. Farmaco. 2003;58(8):541-50.

47. Ursino MG, Poluzzi E, Caramella C, Ponti FD. Excipients in medicinal products used in gastroenterology as a possible cause of side effects. Regul Toxicol Pharmacol. 2011;60(1):93-105.

48. Lucas CD, Hallagan JB, Taylor SL. The role of natural color additives in food allergy. Adv Food Nutr Res 2001; 43:195-216.

49. Brasil. Anvisa. Dispõe sobre o procedimento de análise para realização de alterações de capacidade de equipamentos, alterações de desenho de equipamentos – nível 1 e alterações de excipientes – nível 1. Brasília: Instrução Normativa n.o 3, de 4 de junho de 2008.

50. Brasil. Anvisa. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. Resolução da Diretoria Colegiada nº 47, de 8 de setembro de 2009.

51. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo, Norway.Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Acesso em: 12 jan. 2023.

52. Vieira FP, Rediguieri CF, Rediguieri CF. A regulação de medicamentos no Brasil. Porto Alegre: Artmed, 2013. 672 p.

53. Gandhi, T. K.; Seger, D. L.; Bates, D. W. Identifying drug safety issues: from research to practice. Int. J. Qual. Health Care, v. 12, n. 1, p. 69-76, 2000. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10733086/. Acesso em: 12 jan. 2023.

54. AUSTRALIAN DEPARTMENT OF HEALTH AND AGE CARE. Note for guidance on clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. Sidney: TGA, 2000. Disponível em: https://www.tga.gov.au/sites/default/files/ich37795.pdf. Acesso em: 12 jan. 2023.

55. Laporte JR, Capellá D. Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamento [in Spanish]. In Laporte JR, Tognoni G. eds. Principios de Epidemiología del Medicamento. 2ª ed. Barcelona: Masson; 1993:99-100.

56. Pawar S, Kumar A. Issues in the Formulation of Drugs for Oral Use in Children. Pediatr Drugs. 2002; 4(6):371-79.

57. Carvalho AMM, Silva MAGS, Carneiro AS, Andrade CCF, Martins LM. Galactosemia: diagnóstico, tratamento e prognóstico. In: Anais da V Expociência Universitária do Noroeste Fluminense [Internet]; 2020 Oct 21-23; Bom Jesus do Itabapoana, RJ. Bom Jesus do Itabapoana, RJ: Faculdade Metropolitana São Carlos; 2020. Disponível em: https://www.doity.com.br/anais/vexpofamesc2020/trabalho/166267.

58.What are excipients doing in medicinal products? Drug Ther Bull. 2009 Jul;47(7):81-4. doi: 10.1136/dtb.2009.06.0026.

59. Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Paediatric pharmacology: remember the excipients. Pharmacol Res. 2011 May;63(5):362-5. doi: 10.1016/j.phrs.2011.01.006.

60. Barbosa NEA, Ferreira NCJ, Vieira TLE, Brito APSO, Garcia HCR. Intolerância a lactose: revisão sistemática. Para Res Med J [Internet]. 2020; 4:e33. http://dx.doi.org/10.4322/prmj.2019.033. Disponível em: https://app.periodikos.com.br/journal/prmjournal/article/doi/10.4322/prmj.2019.033.

61. Hegde VL, Venkatesh YP. Anaphylaxis to excipient mannitol: evidence for an immunoglobulin E-mediated mechanism. Clin Exp Allergy. 2004;34(10):1602-9.

62. Scadding G. Pediatric allergy medications: review of currently available formulations. Curr Med Res Opin. 2009; 25(8): 2069-79.

63. JOHNSON, L. E. Deficiência de cobre. University of Arkansas for Medical Sciences; 12/2021. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%BArbios-nutricionais/minerais/defici%C3%AAncia-de-cobre. Acesso em: 15 jan. 2023.

64. Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG. Fenilcetonúria. Disponível em: https://www.nupad.medicina.ufmg.br/topicos-em-saude/fenilcetonuria/. Acesso em: 15 jan. 2023.

65. Protocolo Clínico e diretrizes terapêuticas da fenilcetonúria; Brasília - DF; 2020; Ministério da saúde; pág 5.

66. Soni MG, Burdock GA, Taylor SL, Greenberg NA. Safety assessment of propyl paraben:a review of the published literature. Food Chem Toxicol 2001; 39:513-32. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691500001629?via%3Dihub. Acesso em: 17 jan. 2023.

67. Sasseville D. Hypersensitivity to preservatives. Dermatol Ther. 2004;17(3):251-63.

68. Prichodko A, Janenaite E, Smitiene V, Vickackaite V. Gas chromatographic determination of parabens after in-situ derivatization and dispersive liquid-liquid microextraction. Acta Chromatographica. 2012:1-13.

69. Omeprazole. In: Clinical Pharmacology [database on the Internet]. Amsterdä: Elsevier/Gold Standard; 2021. Disponível em :https://www.clinicalkey.com. Registration and login required. Acesso em: 17 jan. 2023.

70. Omeprazole. In: Micromedex [database on the Internet]. IBM Watson Health Products. 2023. Disponível em: http://www.micromedexsolutions.com. Registration and login required. Acesso em: 18 jan. 2023.

71. Quais os riscos de usar Inibidores da Bomba de Prótons (Omeprazol e derivados)?. 2019. Disponível em: https://vitallogy.com/feed/Quais+os+riscos+de+se+usar+Inibidores+da+Bomba+de+Protons+%28Omeprazol+e+derivados%29%3F/449. Acesso em: 18 jan. 2023.

72. BUSH, L. M. Colite induzida por Clostridioides (anteriormente Clostridium) difficile. Florida Atlantic University, 2021. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/infec%C3%A7%C3%B5es/infec%C3%A7%C3%B5es-bacterianas-bact%C3%A9rias-anaer%C3%B3bias/colite-induzida-por-clostridioides-anteriormente-clostridium-difficile#:~:text=A%20colite%20induzida%20por%20Clostridioides,toxina%20produzida%20pela%20bact%C3%A9ria%20C. Acesso: 23 jan. 2023.

73. Yap, Y.G.; Camm, A.J. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. Heart 2003, 89, 1363-1372. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1767957/. Acesso: 18 jan. 2023.

74. WANG RZ, et al.Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2016; 83(11), 810-817. Disponível em: https://www.ccjm.org/content/83/11/810.long. Acesso em: 18 jan. 2023.

75. BARLETT D. Drug-Induced Serotonin Syndrome. Critical Care Nurse, 2017;37(1): 49-54

76. Pedriatric Neonatal Dosage Handbook. Hudson, Ohio; 2014. Edition: Lexi-Comp. pág 1502

77. Síndrome Leite-alcalina Online. Disponível em: https://internetmedica.com.br/sindrome-leite-alcalina-online-milk-alkali-syndrome/. Acesso em: 18 jan. 2023.

78. World Health Organization. WHO Patient Safety. Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety. Version 1.1. Final Technical Report. Geneva: WHO; 2009. 154 p.

79. Agency for Healthcare Research and Quality. Medication Errors and Adverse Drug Events [Internet]. Rockville, MD: PSNet of the Agency for Healthcare Research and Quality; 2019. Disponível em: https://psnet.ahrq.gov/primer/medication-errors-and-adverse-drug-events.

80. Assiri GA, Shebl NA, Mahmoud MA, Aloudah N, Grant E, Aljadhey H, et al. What is the epidemiology of medication errors, error-related adverse events and risk factors for errors in adults managed in community care contexts? A systematic review of the international literature. BMJ Open. 2018 May 5;8(5):e019101. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019101.

81. Landrigan CP, Parry GJ, Bones CB, Hackbarth AD, Goldmann DA, Sharek PJ. Temporal trends in rates of patient harm resulting from medical care. N Engl J Med. 2010 Nov 25;363(22):2124-34. doi: 10.1056/NEJMsa1004404.

82. Alghamdi AA, Keers RN, Sutherland A, Ashcroft DM. Prevalence and Nature of Medication Errors and Preventable Adverse Drug Events in Paediatric and Neonatal Intensive Care Settings: A Systematic Review. Drug Saf. 2019 Dec;42(12):1423-1436. doi: 10.1007/s40264-019-00856-9.

83. Khan LM. Comparative epidemiology of hospital-acquired adverse drug reactions in adults and children and their impact on cost and hospital stay--a systematic review. Eur J Clin Pharmacol. 2013 Dec;69(12):1985-96. doi: 10.1007/s00228-013-1563-z.

84. Sakuma M, Kanemoto Y, Furuse A, Bates DW, Morimoto T. Frequency and Severity of Adverse Drug Events by Medication Classes: The JADE Study. J Patient Saf. 2020 Mar;16(1):30-35. doi: 10.1097/PTS.0000000000000235.

85. Hodges NL, Spiller HA, Casavant MJ, Chounthirath T, Smith GA. Non-health care facility medication errors resulting in serious medical outcomes. Clin Toxicol (Phila). 2018 Jan;56(1):43-50. doi: 10.1080/15563650.2017.1337908.

86. Kongkaew C, Hann M, Mandal J, Williams SD, Metcalfe D, Noyce PR, Ashcroft DM. Risk factors for hospital admissions associated with adverse drug events. Pharmacotherapy. 2013 Aug;33(8):827-37. doi: 10.1002/phar.1287.

87. Wolfe D, Yazdi F, Kanji S, Burry L, Beck A, Butler C, et al. Incidence, causes, and consequences of preventable adverse drug reactions occurring in inpatients: A systematic review of systematic reviews. PLoS One. 2018 Oct 11;13(10):e0205426. doi: 10.1371/journal.pone.0205426.

88. Amelung S, Meid AD, Nafe M, Thalheimer M, Hoppe-Tichy T, Haefeli WE, Seidling HM. Association of preventable adverse drug events with inpatients' length of stay-A propensity-matched cohort study. Int J Clin Pract. 2017 Oct;71(10). doi: 10.1111/ijcp.12990.

89. Formica D, Sultana J, Cutroneo PM, Lucchesi S, Angelica R, Crisafulli S, Ingrasciotta Y, Salvo F, Spina E, Trifirò G. The economic burden of preventable adverse drug reactions: a systematic review of observational studies. Expert Opin Drug Saf. 2018 Jul;17(7):681-695. doi: 10.1080/14740338.2018.1491547.

90. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. Clinical Interventions in Aging. 2014;9.2079-2086. 10.2147/CIA.S71178.

91. Breckenridge A. The burden of adverse drug events. Br J Clin Pharmacol. 2015 Oct;80(4):785-7. doi: 10.1111/bcp.12507.

92. Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Segal R. Nature of preventable adverse drug events in hospitals: a literature review. Am J Health Syst Pharm. 2003 Sep 1;60(17):1750-9. doi: 10.1093/ajhp/60.17.1750.

93. Bergman A, et al. State-of-the-science of endocrine disrupting chemicals, 2012. v. 211.

94. Zhang L, Dong L, Ding S, Qiao P, Wang C, Zhang M, Chang B. Effects of n-butylparaben on steroidogenesis and spermatogenesis through changed E2 levels in male rat offspring. Environmental Toxicology and Pharmacology. v. 37, n. 2, p. 705–717, 2014.

95. Osuna et al., Final Amended Report on the Safety Assessment of Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Isopropylparaben, Butylparaben, Isobutylparaben, and 23 Benzylparaben as used in Cosmetic Products. International Journal of Toxicology, v. 27 p. 1–82, 2008.

96. Álvarez-Muñoz et al. Pharmaceuticals and endocrine disruptors in raw and cooked seafood from European market: Concentrations and human exposure levels. Environment International, v. 119, p. 570–581, 2018

97.Giulivo M, Lopez de Alda M, Capri E, Barcelo D. Human exposure to endocrine disrupting compounds: their role in reproductive systems, metabolic syndrome and breast cancer. A review. Environ. Res. v. 151, p. 251–264, 2016.

98. Mello ED. Prescrição de medicamentos em pediatria. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 942-8.

99. Uso racional de medicamentos na pediatria: doenças na infância 1. Brasília - DF; 2015; Patrícia Medeiros-Souza; pág 112 e 117.

100. Johnson TN. The development of drug metabolising enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. Toxicology. 2003;192(1):37-48.

101. Ondansetron. In: Micromedex [database on the Internet]. IBM Watson Health Products. 2023. Disponível em: http://www.micromedexsolutions.com. Registration and login required. Acesso em: 22 jan. 2023.

102. UpToDate online [homepage na Internet] In: ONDANSETRON: Drug Information Disponível em: http://www.uptodate.com/. Acesso mediante assinatura. Acesso em: 22 jan. 2023.

103. CAMASCHELLA, C. Iron-deficiency anemia. N Engl J Med, v. 372, n. 19, p. 1832-1843, 7 mai. 2015.

104. Eloir Paulo Schenkel (1991). Cuidados com os medicamentos. [S.l.]: Editora DAUFSC. 173 páginas. isbn: 9788532800657.

105. Calcium Carbonate. In: Clinical Pharmacology [database on the Internet]. Amsterdä:Elsevier/Gold Standard; 2021. Disponível em: https://www.clinicalkey.com. Registration and login required. Acesso em: 22 jan. 2023.

106. Rollason V, Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly: a systematic review of the role of the pharmacist. Drugs Aging. 2003; DOI 10.2165/00002512-200320110-00003.

107. TOSETTO, V. L. et al. O uso crônico de omeprazol e sua correlação com o Alzheimer. XVII Encontro Científico Cultural Interinstitucional. Disponível em: https://www2.fag.edu.br/coopex/inscricao/arquivos/ecci_2019/13-10-2019--17-24-36.pdf. Acesso: 18 jan. 2023.

108. KATZ, P. O.; FRISSORA, C. The pharmacology and clinical relevance of proton pump inhibitors. Current gastroenterology reports, Philadelphia, v. 4, n. 6, p. 459-462, 2002.